

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
(Farmacognosia y Farmacología Experimental)



TESIS DOCTORAL

**Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética,
efectividad y seguridad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María del Pilar Prats Oliván

DIRECTORAS

Irene Iglesias Peinado
Amelia García Luque
Pilar Montenegro Álvarez de Tejada

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**LINEZOLID: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN,
FARMACOCINÉTICA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD**

MARÍA DEL PILAR PRATS OLIVÁN

MADRID, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOGNOSIA Y FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL



**LINEZOLID: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN,
FARMACOCINÉTICA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD**

Memoria presentada por:

MARÍA DEL PILAR PRATS OLIVÁN

para la obtención del grado de Doctor

Vº Bº

Directores:

Dra. Irene Iglesias Peinado

Dra. Amelia García Luque

Dra. Pilar Montenegro Álvarez de Tejera

Madrid, 2016



IRENE IGLESIAS PEINADO, Profesora Titular del Departamento de Farmacognosia y Farmacología experimental de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, **AMELIA GARCÍA LUQUE**, Adjunto Especialista de Área en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” y **PILAR MONTENEGRO ÁLVAREZ DE TEJERA**, Miembro del Instituto Mixto de Investigación de la Defensa y Profesora Asociada del Centro Universitario de la Defensa,

CERTIFICAN: que el presente Trabajo titulado: “Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad”, llevado a cabo por Dña. **MARÍA DEL PILAR PRATS OLIVÁN** ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Creemos que el mencionado Trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un Tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, a 30 de Mayo de 2016.

Fdo.:

Dra. Irene Iglesias Peinado

Dra. Amelia García Luque

Dra. Pilar Montenegro Álvarez de Tejera

“La felicidad constante es la curiosidad”

Alice Munro

A mis padres,

Llegado este momento, quisiera expresar mis sentimientos, pues me siento orgullosa, satisfecha y feliz. Orgullosa por haber alcanzado la meta de un largo camino iniciado hace más de cuatro años, satisfecha por el trabajo realizado durante este tiempo y feliz porque ha terminado una etapa, pero es el comienzo de otra, incluso más apasionante e ilusionante, si cabe, pues la metodología aprendida a lo largo de estos años y la cualificación obtenida por medio de esta tesis que presento, me permitirá colaborar y trabajar en futuras investigaciones, contribuyendo a incrementar nuestros conocimientos y tratando de mejorar algo tan preciado como es la salud de todos.

Ha sido largo el camino, y no exento de dificultades, pues cualquier investigación, por pequeña que sea, requiere de un gran esfuerzo, constancia y dedicación, además de la ayuda y colaboración de muchas personas. Por eso quiero dedicar las próximas líneas a agradecer a todas aquellas personas que de una manera u otra me han acompañado a lo largo de estos años, contribuyendo así a la culminación de este trabajo.

En primer lugar a mis directoras de tesis, la Dra. Irene Iglesias Peinado, que confió en mí desde el primer momento, abriéndome las puertas de la facultad. A la Dra. Amelia García Luque, que me ayudó a encontrar el rumbo cuando estaba perdida y gracias a su trabajo, dedicación, dirección y consejo he hallado el camino. Y a la Dra. Pilar Montenegro Álvarez de Tejera, por guiarme con la técnica cromatográfica y por transmitirme su incesante pasión por la investigación y sus constantes ganas de aprender.

A todos los miembros del Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”, en especial a Marifran, Marisa y Sara, por regalarme su tiempo y facilitarme, siempre con una sonrisa y palabra amable, todos los datos que solicitaba. Y a su Jefe de Servicio, el Dr. Juan Ramón Maestre Vera, excelente docente y profesional, a quien tuve la suerte y el privilegio de conocer trabajando juntos como miembros de un órgano de selección y me ha tendido su mano cuando lo he necesitado.

Al departamento de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, en especial a la Dra. Helena Colom Codina, por acogerme y hacerme sentir como en casa, por mostrarme el apasionante mundo de la farmacocinética poblacional y por brindarme su inestimable ayuda hasta el último momento. Espero que este primer acercamiento sirva para que podamos seguir investigando juntos.

A todo el personal sanitario: médicos, enfermeros, técnicos de laboratorio y auxiliares del Hospital “Gómez Ulla”, que hicieron el esfuerzo de colaborar conmigo en la recogida de muestras de los pacientes y me facilitaron la recogida de información.

A todos aquellos pacientes que de una manera tan amable, generosa y desinteresada otorgaron su consentimiento para participar en el estudio, a pesar de su enfermedad. Sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia Hospitalaria y Productos Sanitarios, por contribuir con su trabajo, esfuerzo y dedicación a que nuestro servicio sea considerado como uno de los más prestigiosos del hospital. Y en especial a

Florencio, por avisarme cada vez que un paciente iniciaba tratamiento con linezolid. Y a Paloma, por animarme a realizar el curso de farmacocinética poblacional.

A mi colega y amigo Don Gustavo Chamorro Merino, por su extraordinaria calidad humana y profesional, por haberme motivado desde el primer momento en que me incorporé en el Servicio para hacer la especialidad, con su ejemplo, creyendo en mí y fomentando mi ilusión por hacer el doctorado, por haber transmitido a tantas personas sus conocimientos en farmacocinética y por brindarme todo su apoyo en uno de los momentos mas dolorosos y difíciles de mi vida.

Al Dr. Miguel Ángel Santos-Ruiz, que guió mis primeros pasos en la búsqueda de información de medicamentos, por su constante esfuerzo en mantener los lazos de amistad y compañerismo entre todos los que hemos formado parte del servicio de farmacia y heernos siempre reir con su gran sentido del humor.

A mi madre, por haber dedicado gran parte de su vida a que mis hermanos y yo tuviéramos la mejor educación y creciéramos felices, por haber estado siempre allí para guiar mis pasos, curar mis heridas, alimentar mi autoestima y sacar lo mejor de mí. Todo lo que soy te lo debo a ti.

A mi padre, que aunque no esté físicamente conmigo, de alguna manera siento su fuerza e inspiración.

A mis hermanos, Jose Maria y Arturo, que fueron mi primer referente cuando era una niña, y por los que siento un profundo respeto y admiración.

A mis sobrinas, Alba y Lucía, por llenar de alegría a nuestra familia con sus juegos, su inocencia y su gentileza.

A César, por compartir conmigo sus sueños e ilusiones y su gran pasión por la vida. Gracias por tus palabras incesantes de ánimo en los momentos de mayor desaliento. Espero que muy pronto tu tambien alcances tus metas.

A Jose Rodríguez Zarauz, por brindarme su amistad y estar siempre dispuesto a ayudarme de la manera que fuera.

A Marga y Antonio, por compartir conmigo tantas y tantas carreras que me ayudaron a evadirme y a recopilar fuerza para superar los pequeños obstáculos que surgieron por el camino.

A M^a José, por haber compartido conmigo tantas cosas y haber estado siempre cerca en los buenos y malos momentos.

A M^a Jesús, por estar siempre dispuesta a escucharme y por haber compartido conmigo risas, llantos y experiencias inolvidables en unas circunstancias irrepetibles.

A Beatriz, por contagiarme siempre de su alegría e ilusión, y por hacerme sentir que aunque estemos lejos se que puedo contar contigo siempre que lo necesite.

A todos os quiero dar las gracias de todo corazón.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS	5
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	15
1.1.1 Tipos de estudios de utilización de medicamentos.....	16
1.2 LINEZOLID	24
1.2.1 Origen y estructura química del linezolid	24
1.2.2 Mecanismo de acción y espectro de actividad	25
1.2.3 Características farmacocinéticas	27
1.2.4 Indicações clínicas y lugar en la terapéutica	33
1.2.5 Efectividad	69
1.2.6 Seguridad.....	71
1.2.7 Resistencias	78
1.3 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE LINEZOLID.....	80
1.4 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL ...	84
1.4.1 Farmacocinética clínica.....	84
1.4.2 Análisis farmacocinético	90
1.4.3 Farmacocinética poblacional.....	94
1.4.4 Métodos de ajuste para la obtención de un modelo individual	102
2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	111
2.1 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO.....	111
2.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	113

3.	OBJETIVOS.....	117
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	117
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	117
4.	POBLACION, MATERIAL Y METODOLOGIA	121
4.1	ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y FUENTES DE INFORMACIÓN	121
4.2	DISEÑO DEL ESTUDIO	122
4.2.1	Centros participantes	122
4.2.2	Duración del estudio.....	123
4.2.3	Población del estudio	123
4.2.4	Criterios de inclusión	123
4.2.5	Criterios de exclusión.....	125
4.2.6	Variables del estudio	126
4.3	MÉTODO	131
4.3.1	Fuente de datos.....	131
4.3.2	Estudio de utilización: adecuación a la ficha técnica, guías de práctica clínica y documento de restricción de uso del HCDGU	132
4.3.3	Evaluación de la efectividad.....	133
4.3.4	Evaluación de la seguridad.....	133
4.3.5	Estudio farmacocinético.....	135
4.3.6	Determinaciones analíticas.....	144
4.4	INSTALACIONES Y MATERIAL UTILIZADO	151
4.4.1	Instalaciones	151
4.4.2	Material	151
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	152
4.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS	154
4.7	PROTECCIÓN DE DATOS.....	155

5.	RESULTADOS	159
5.1	DATOS EPIDEMIOLOGICOS Y DEMOGRAFICOS DE LA MUESTRA	159
5.1.1	Edad y sexo	159
5.1.2	Motivo de ingreso.....	160
5.1.3	Servicio clínico.....	161
5.1.4	Características del tratamiento con linezolid.....	161
5.1.5	Características microbiológicas.....	164
5.2	ADECUACIÓN AL PROTOCOLO DE “USO RESTRINGIDO” DE LINEZOLID EN EL HCDGU	170
5.2.1	Adhesión al protocolo	170
5.2.2	Motivo de solicitud.....	171
5.2.3	Discrepancias observadas entre el motivo de solicitud de la hoja de petición de antibióticos de uso restringido y la indicación de la historia clínica	172
5.3	ADECUACIÓN A LA FICHA TÉCNICA	173
5.3.1	Variables epidemiológicas y demográficas	174
5.4	ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	176
5.4.1	Variables epidemiológicas y demográficas	177
5.5	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD	178
5.5.1	Efectividad clínica.....	178
5.5.2	Efectividad microbiológica	179
5.6	EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	181
5.7	ESTUDIO FARMACOCINÉTICO	184
5.7.1	Determinación de las concentraciones séricas de linezolid.....	184
5.7.2	Características de los pacientes: variables utilizadas para la modelización farmacocinética	192
5.7.3	Dosis administradas.....	195
5.7.4	Análisis farmacocinético poblacional	195

6.	DISCUSIÓN.....	211
6.1	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA	211
6.1.1	Servicio clínico.....	214
6.1.2	Características del tratamiento con linezolid.....	215
6.1.3	Características microbiológicas.....	220
6.2	ADECUACIÓN AL PROTOCOLO DE “USO RESTRINGIDO” DE LINEZOLID EN EL HCDGU	222
6.3	ADECUACIÓN A LA FICHA TÉCNICA	227
6.3.1	Infecciones de prótesis	229
6.3.2	Osteomielitis.....	229
6.3.3	Sepsis.....	231
6.3.4	Bacteriemia.....	231
6.3.5	Meningitis postquirúrgica	232
6.3.6	Cerebritis	232
6.3.7	Absceso cerebral	233
6.3.8	Absceso pulmonar	233
6.3.9	Infecciones del tracto urinario.....	233
6.3.10	Pancreatitis	234
6.3.11	Profilaxis	235
6.3.12	Infecciones no localizadas.....	236
6.3.13	Infecciones respiratorias.....	237
6.3.14	IPPB	239
6.4	ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	243
6.4.1	Neumonía	244
6.4.2	IPPB	247
6.4.3	Infecciones respiratorias.....	250
6.4.4	Infecciones de prótesis	252
6.4.5	Osteomielitis.....	253

6.4.6	Infecciones del SNC.....	254
6.4.7	Bacteriemia.....	255
6.5	EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD	256
6.5.1	Efectividad clínica.....	256
6.5.2	Efectividad microbiológica	261
6.6	EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	263
6.7	ESTUDIO FARMACOCINÉTICO	266
6.7.1	Validación del método analítico.....	266
6.7.2	Resultado de las concentraciones séricas de linezolid	267
6.7.3	Modelo farmacocinético poblacional	271
6.8	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	277
7.	CONCLUSIONES	283
8.	RESUMEN.....	287
9.	SUMMARY	297
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	307
11.	ANEXOS.....	327
	ANEXO 1. Documento de solicitud de antimicrobianos de uso restringido del HCDGU.....	327
	ANEXO 2. Hoja de información al paciente/familiar.....	329
	ANEXO 3. Consentimiento informado del paciente.....	333
	ANEXO 4. Consentimiento informado del familiar	335
	ANEXO 5. Cuaderno de recogida de datos.....	337
	ANEXO 6. Concentraciones experimentales de linezolid obtenidas para cada uno de los pacientes en los diferentes tiempos de muestreo.	353

ANEXO 7. Resultados de las covariables obtenidas para cada uno de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético.....	357
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de casos aislados para cada microorganismo en pacientes con NAC según Cillóniz et al. ²⁹	37
Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la NAC según la GTA y otras fuentes de información terciarias	40
Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la NAC según diferentes guías clínicas	41
Tabla 4. Causas de falta de respuesta al tratamiento en la NAC	48
Tabla 5. Distribución de los microorganismos más frecuentes causantes de NN según distintos estudios	51
Tabla 6. Vigilancia epidemiológica de SARM en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"	53
Tabla 7 Factores de riesgo específicos para los patógenos multirresistentes más frecuentes en la NN.	54
Tabla 8 Dosis e intervalos recomendados por la normativa SEPAR de los principales antibióticos recomendados en la NN	55
Tabla 9. Agente causal y tratamiento antimicrobiano empírico de las IPPB primarias sin necrosis, según la guía de consenso de la SEQ, SEMI y AEC.....	64
Tabla 10. Agente etiológico y tratamiento empírico recomendado para las IPPB necrosantes primarias según la guía de consenso de la SEQ, SEMI y AEC	66
Tabla 11. Reacciones adversas a linezolid con frecuencia $\geq 0,1\%$	72
Tabla 12. Evolución del consumo de linezolid en solución de 2mg/mL (300mL), entre los años 2008-2012.....	111
Tabla 13. Evolución del consumo de linezolid en comprimidos de 600 mg, entre los años 2008-2012	112

Tabla 14. Tabla para la evaluación y posterior clasificación de las RAM en base al algoritmo de Karch-Lasagna modificado	134
Tabla 15. Consumo de linezolid durante el año 2012	162
Tabla 16. Microorganismos aislados con más frecuencia en los pacientes del estudio	165
Tabla 17. CMI de linezolid y vancomicina para los cocos Gram + aislados	166
Tabla 18. CMI de teicoplanina y trimetoprima-sulfametoxazol para los cocos Gram + aislados	167
Tabla 19. CMI de tetraciclina y quinupristina/dalfopristina para los cocos Gram + aislados	167
Tabla 20. CMI de cloxacilina y eritromicina para los cocos Gram + aislados.....	168
Tabla 21. CMI de ciprofloxacino y clindamicina para los cocos Gram + aislados.....	169
Tabla 22. CMI de ampicilina para los cocos Gram + aislados	169
Tabla 23. Frecuencias absolutas de adecuación a FT y GPC	176
Tabla 24. Tabla de frecuencias y porcentajes de SRAL.....	182
Tabla 25. Tabla de contingencia: Duración del tratamiento frente a SRAL	183
Tabla 26. Áreas de los picos del cromatograma frente a las concentraciones.....	186
Tabla 27. Porcentajes de error relativo medio y recuperación obtenidos en cada una de las determinaciones de los tres controles analizados.....	188
Tabla 28. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 250 µg/mL	189
Tabla 29. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 60 µg/mL	189
Tabla 30. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 7,5 µg/mL	189

Tabla 31. Concentraciones experimentales obtenidas para el estudio de la reproducibilidad y repetibilidad en cada uno de los controles analizados	189
Tabla 32. Concentraciones experimental y CV intraensayo obtenidos para cada una de las concentraciones	190
Tabla 33 Concentraciones experimentales y CV interensayo obtenidos para cada uno de los controles.....	190
Tabla 34. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético	193
Tabla 35. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de linezolid en el modelo base final.....	199
Tabla 36. Medianas y percentiles 5 y 95 del periodo de tiempo durante el cual las concentraciones se encuentran por encima de la CMI para cada una de las pautas posológicas y CMI simuladas.....	205
Tabla 37. Resultados de la mediana del AUC y del cociente AUC/CMI, simulados para cada una de las posologías.....	206
Tabla 38. Porcentaje de pacientes que presentan un cociente AUC/CMI por encima de 80 para cada una de las posologías simuladas	207
Tabla 39. Resumen de las características principales de los estudios de utilización publicados.....	211
Tabla 40. Resumen de las características principales de las comunicaciones a congresos publicadas.	212
Tabla 41. Resultados de eficacia clínica obtenidos en diferentes estudios y diseño de los mismos.....	257
Tabla 42. Resultados de efectividad microbiológica obtenidos en diferentes estudios	262
Tabla 43. Principales reacciones adversas encontradas en diferentes estudios	265

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del linezolid.....	25
Figura 2. Representación gráfica del margen terapéutico	88
Figura 3. Métodos de análisis farmacocinético. Adaptada de Colom H. et al. ⁸⁰	91
Figura 4. Representación de un modelo monocompartimental	92
Figura 5. Representación de un modelo bicompartimental	94
Figura 6. Representación de la variabilidad interindividual.....	96
Figura 7. Representación de la variabilidad residual.....	97
Figura 8. Distribución de la variabilidad interindividual	98
Figura 9. Distribución de la variabilidad residual	99
Figura 10. Box-Plot de la edad por grupos de sexo.....	159
Figura 11. Diagrama de sectores del motivo de ingreso agrupado por frecuencias	160
Figura 12. Diagrama de sectores de los diferentes servicios de ingreso agrupados por frecuencias	161
Figura 13. Diagrama de barras de los tratamientos iniciales más empleados	163
Figura 14. Diagrama de sectores de los sitios más frecuentes de localización de las infecciones	164
Figura 15. Diagrama de barras de los diferentes motivos de solicitud reflejados en la hoja de petición.....	171
Figura 16. Diagrama de sectores de los diferentes motivos de no adecuación a ficha técnica.....	174
Figura 17. Resultados de efectividad clínica. Diagrama de flujo	178
Figura 18. Resultados de efectividad microbiológica. Diagrama de flujo	180

Figura 19. Causas de exclusión para la efectividad microbiológica. Diagrama de flujo	181
Figura 20. Cromatograma obtenido a partir de una muestra de suero sin linezolid.....	184
Figura 21. Cromatogramas superpuestos de tres muestras obtenidas de un mismo paciente tipo, en diferentes tiempos de muestreo.	185
Figura 22. Cromatogramas superpuestos de los calibradores utilizados para construir la recta de regresión.....	186
Figura 23. Recta de calibración de las áreas obtenidas por integración de los picos frente a las cantidades de linezolid.....	187
Figura 24. Datos de concentración frente al tiempo superpuestos de todos los pacientes	191
Figura 25. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales obtenidas en cada paciente en función del tiempo.....	192
Figura 26. Histogramas de distribución del sexo, la edad, el peso y la altura.....	193
Figura 27. Histogramas de distribución de la creatinina sérica, CL de creatinina, urea y GOT.....	194
Figura 28. Histograma de distribución de la GPT.....	194
Figura 29. Representación gráfica de la correlación obtenida para cada una de las covariables dos a dos.	195
Figura 30. Variabilidad interindividual frente a sexo, edad, peso y talla.....	196
Figura 31. Variabilidad interindividual frente a creatinina sérica, CL de creatinina y urea	197
Figura 32. Variabilidad interindividual frente a GOT y GPT	197
Figura 33. Esquema compartimental del modelo farmacocinético obtenido	198
Figura 34. Gráficos de bondad de ajuste: DV/PRED, DV/IPRED, IWRES/IPRED y CWRES/tiempo	200

Figura 35. Distribución de los residuales poblacionales ponderados condicionales....	201
Figura 36. Gráfica de DV, IPRED y PRED frente al tiempo	202
Figura 37. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a las covariables sexo, edad, peso y talla	203
Figura 38. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a las covariables creatinina sérica, CL de creatinina, urea y GOT	203
Figura 39. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a la covariable GPT.....	204
Figura 40. Gráfico de la evaluación visual predictiva corregida por la predicción.....	204
Figura 41. Mediana del periodo de tiempo durante el cual la concentración se encuentra por encima de la CMI frente a las CMI para cada una de las pautas posológicas simuladas.	206

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AEC: Asociación Española de Cirujanos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AEHH: Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

AIC: Criterio de Información de Akaike

ALT: Alanina amino transferasa

APACHE: “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”, sistema de clasificación de la gravedad del paciente, habitualmente utilizado en las unidades de cuidados intensivos

AST: Aspartato amino transferasa

AUC: Área bajo la curva

ATC: Clasificación anatómica, terapéutica y química

ATS: American Thoracic Society

BLEAs: Betalactamasas de espectro ampliado

BTS: British Thoracic Society

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

CL: Aclaramiento

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CSF: Concentración en el líquido cerebroespinal

C_{\max} : Concentración máxima

C_{\min} : Concentración mínima o “valle”

C_p : Concentración plasmática

CTT: Catéter protegido

CV: Coeficiente de variación

DDD: Dosis diaria definida

DURG: Drug Utilization Research Group

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPA: Efecto postantibiótico

EPhMRA: European Pharmaceutical Market Research Association

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: European Respiratory Society

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCAST: Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana

EUM: Estudios de utilización de medicamentos

F: Biodisponibilidad

FDA: Food and Drug Administration

GENESIS: Grupo de evaluación de novedades, estandarización e investigación en selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

GPC: Guías de práctica clínica

GTA: Guía de la terapéutica antimicrobiana

HCAP: Neumonía asociada al cuidado de la salud

HCDGU: Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

IAE: Indicaciones aprobadas en España

ICH: International Conference of Harmonisation

INAE: Indicaciones no aprobadas en España

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IM: Vía intramuscular

IPPB: Infecciones de piel y partes blandas

IR: Insuficiencia renal

ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas

I.V.: Vía intravenosa

LBA: Lavado broncoalveolar

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LDH: Lactato deshidrogenasa

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

NAV: Neumonía asociada a ventilación mecánica

NCM: Nordic Council on Medicines

NMD: Norwegian Medicinal Depot

NN: Neumonía nosocomial

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina

PCE: Población clínicamente evaluable

PME: Población microbiológicamente evaluable

PK/PD: Farmacocinética/Farmacodinamia

P.O: Por vía oral

RAM: Reacción adversa a medicamento

RPM: Revoluciones por minuto

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

SCN: *Staphylococcus* coagulasa negativo

SD: Desviación estándar

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SEQ: Sociedad Española de Quimioterapia

SNC: Sistema nervioso central

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

t_{\max} : Tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima

TE: Tubo endotraqueal

TMP-SMX: Trimetoprima-sulfametoxazol

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UDAVP: Usuario de drogas de abuso por vía parenteral

Vd: Volumen de distribución

VS: Versus

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VINE: Medicamentos de valor intrínseco no elevado

VISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

VM: Ventilación mecánica

V/V: Volumen/Volumen

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica^{1,2}.

Podemos definir los EUM, como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional. La Organización Mundial de la Salud (OMS) los definió como aquellos estudios que tienen como objetivo el análisis de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes².

Típicamente, los EUM pueden abarcar todas o algunas de las siguientes etapas²:

- Descripción de la utilización de medicamentos: proporciona una fotografía de cuál es la situación respecto a la prescripción, consumo, etc.
- Análisis cualitativo de los datos obtenidos, para identificar posibles problemas de inadecuación en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada indicación o en una población de características dadas, en comparación con sus alternativas en función de la relación beneficio/riesgo y coste/efectividad, en relación al esquema terapéutico considerado ideal o de referencia, etc.
- Identificación de áreas de intervención en función del análisis anterior.

- Evaluación del impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados.

1.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

1.1.1.1 ESTUDIOS DE LA OFERTA DE MEDICAMENTOS

Proporcionan una descripción de cuál es el arsenal farmacoterapéutico disponible en un determinado ámbito (un país, un hospital, una organización sanitaria, etc.). Su interés radica en que:

- Ofrecen un marco de referencia para los estudios de consumo y pueden ayudar a entender los resultados de aquellos, ya que la oferta puede ser un condicionante importante de los mismos².
- Permiten identificar problemas cualitativos (por ejemplo, de accesibilidad) derivados de la propia oferta².

1.1.1.2 ESTUDIOS DE CONSUMO

Suponen un método relativamente sencillo de seguimiento para detectar problemas potencialmente importantes, cuantitativamente, de inadecuación en la utilización de medicamentos en un primer nivel de análisis, si bien su grado de fiabilidad no siempre es grande, porque no se tiene en cuenta la patología o la indicación en la que los medicamentos son utilizados. Por ello, para que los estudios de consumo cumplan su objetivo, es imprescindible que se realicen de forma sistemática y continuada a lo largo del tiempo, lo que permitirá determinar tendencias de consumo en una población o ámbito dados².

Los estudios de consumo también pueden ser útiles para estimar la prevalencia de ciertas enfermedades, cuando se trata de medicamentos utilizados específicamente en indicaciones muy concretas².

Para que los estudios de consumo sean válidos, es esencial que los resultados se expresen utilizando una clasificación universal que tenga sentido terapéutico y que permita la comparación entre distintos principios activos o grupos terapéuticos. Ante la necesidad de la existencia de una metodología internacionalmente aceptada que permitiera la realización de

estudios de consumo de medicamentos, se creó, en 1969, el *Drug Utilisation Research Group (DURG)* con la misión de desarrollarla. Al mismo tiempo, mediante la modificación de la clasificación de medicamentos adoptada por la *European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA)*, el *Norwegian Medicinal Depot (NMD)* desarrolló un nuevo sistema conocido como *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification*. En esta clasificación, los medicamentos son divididos en 14 grupos de acuerdo con el órgano o sistema anatómico sobre el que actúan (primer nivel), los cuales se subdividen a su vez en dos niveles más que corresponden a subgrupos terapéutico/farmacológicos. El *Nordic Council on Medicines (NCM)*, establecido en 1975, modificó esta clasificación, añadiendo dos niveles más, haciendo referencia el cuarto nivel al grupo anatómico principal².

En España, la clasificación oficial sigue básicamente la ATC, aunque en algunos casos presenta variaciones respecto a ésta.

Para poder medir la utilización de los medicamentos, tan importante como tener un sistema de clasificación adecuado, es disponer de una unidad de medida apropiada. Los resultados cuantitativos de un estudio de consumo pueden expresarse de muy diversas formas: en valor económico, en número de prescripciones, en unidades físicas (gramos, envases, etc.), pero todas ellas carecen de un valor epidemiológico adecuado, o dificultan mucho la posibilidad de comparaciones temporales, entre distintos ámbitos geográficos o entre distintos principios activos o grupos terapéuticos.

Para evitar los problemas e inconvenientes de las unidades de medidas tradicionales, el NMD desarrolló una unidad técnica de medida denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como “la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado”².

La asignación del valor de la DDD a los distintos medicamentos se rige por los siguientes principios²:

- Salvo excepciones, las DDD están basadas en las dosis utilizadas en monoterapia.
- Nunca se asigna una DDD antes de que el medicamento esté registrado y comercializado en, al menos, un país.

- La indicación principal es la derivada del código ATC del medicamento.
- Cuando la dosis recomendada de un principio activo esté en función del peso corporal, se considera la dosis correspondiente a una persona de 70 kg.
- Cuando el medicamento se utiliza fundamentalmente en niños se utiliza la dosis pediátrica.
- Generalmente se utiliza la dosis de tratamiento, salvo que la indicación principal sea de profilaxis.
- Aunque un fármaco se emplee a dosis diferente cuando se inicia el tratamiento, se elige siempre la dosis de mantenimiento.
- La DDD se establece de acuerdo con el contenido declarado del componente activo, de manera que las diferentes sales de un mismo principio activo tienen una sola DDD.
- A veces, la DDD es la media de dos o más dosis utilizadas comúnmente en la misma indicación.
- La DDD que se asigna a combinaciones de varios principios activos es generalmente la misma que tiene el principio activo que se encuentra en su mismo subgrupo terapéutico ATC.
- Las DDD asignadas por primera vez se revisan al cabo de 3 años, y posteriormente cada 5 años.

En 1981, la Oficina Regional para Europa de la OMS recomendó el uso del sistema ATC/DDD como estándar internacional para la realización de estudios de utilización de medicamentos. Para conseguir el uso generalizado de esta metodología se creó, en 1982, el *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*, con sede en Oslo, que se encarga de coordinar la revisión y actualización de la clasificación ATC y de las DDD².

Debe quedar claro que la DDD es una unidad de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, ya que éstas deben basarse en características individuales (edad, peso) y en consideraciones farmacocinéticas. Los datos de consumo, expresados en DDD, sólo proporcionan una estimación aproximada, y no una fotografía

exacta de su utilización real. Las DDD, constituyen una unidad de medida única, independiente del precio y de la forma farmacéutica, que permite evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y llevar a cabo comparaciones entre diferentes poblaciones².

El Centro Colaborador de la OMS, de Oslo, es quien establece la inclusión de nuevos medicamentos en la clasificación ATC a petición de los usuarios del sistema (laboratorios farmacéuticos, agencias reguladoras e investigadores), generalmente cuando ha sido autorizado su registro en algún país, y quien asigna un valor de DDD a los mismos, además de estimular y fomentar el uso práctico del sistema ATC/DDD, cooperando con los investigadores en el campo de la utilización de los medicamentos. Anualmente, publica una nueva edición del índice ATC con las correspondientes DDD, consistente en dos listados, clasificados por orden alfabético de principio activo y de código ATC, respectivamente².

Los datos de consumo de medicamentos deberían presentarse preferiblemente como número de DDD por 1.000 habitantes y día, o cuando se trata del consumo hospitalario, como número de DDD por 100 estancias².

No existe, hasta hoy, un banco de datos de consumo de medicamentos en los hospitales en nuestro país, aunque existe alguna información procedente de estudios publicados, algunos de ellos multicéntricos y en su mayoría referentes al consumo de antiinfecciosos. Por otra parte, la informatización existente hoy día en los Servicios de Farmacia, permite cada vez más disponer de este tipo de información. El grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) dispone de una aplicación para conocer el consumo de antiinfecciosos medido como DDD/100 estancias, facilitando la realización de comparaciones entre hospitales del mismo nivel o incluso entre un mismo hospital a lo largo del tiempo.

Con los estudios de consumo, puede avanzarse un poco más y pasar, de la mera descripción de la situación, al análisis cualitativo de la misma, utilizando indicadores, generalmente de dos tipos²:

- Calidad farmacológica intrínseca de los medicamentos. Dentro de éstos, podemos considerar la cuantificación del consumo de medicamentos o de subgrupos terapéuticos de

utilidad terapéutica baja o de valor intrínseco poco elevado, es decir, aquellos fármacos de los que existen pocas evidencias de eficacia o con una mala relación beneficio/riesgo (por ejemplo, subgrupos terapéuticos como el C04A vasodilatadores cerebrales, el C05 antiarritmicos o determinadas asociaciones a dosis fijas como las del subgrupo R05 de antiinfecciosos y mucolíticos). La cuantificación de estos subgrupos, puede permitir el cálculo del porcentaje de prescripciones potencialmente inefectivas o innecesarias sobre el total de prescripciones, y sobre las cuales intervenir prioritariamente. La realización sistemática de estudios de utilización, en los que se cuantifica el consumo de medicamentos de valor intrínseco no elevado (VINE), da lugar al establecimiento de indicadores de primer nivel de la calidad de la prescripción, de carácter oficial en determinados ámbitos, y que se utilizan para el establecimiento de objetivos asistenciales y de incentivos de los prescriptores.

– Grado potencial de uso de los medicamentos. Podemos comparar los datos de consumo de principios activos o subgrupos terapéuticos de primera elección frente a los alternativos o a los de uso excepcional en el ámbito que estemos considerando. Un ejemplo claro lo constituye la cuantificación del consumo de fármacos no incluidos en la guía o formulario, o la comparación del consumo de penicilinas de amplio espectro frente al de cefalosporinas en atención primaria.

Todos estos indicadores, y especialmente los que valoran la calidad intrínseca de los medicamentos, presentan limitaciones evidentes, derivadas fundamentalmente de que no se conoce en qué indicación se han utilizado o cuáles son las características de los pacientes que puedan modificar la adecuación de las prescripciones. Hay que ser conscientes, de que lo único que proporcionan son datos de consumo que pueden reflejar un bajo beneficio intrínseco, o una escasa adecuación al ámbito asistencial donde se origina la prescripción. Por ejemplo, un alto consumo de medicamentos de valor intrínseco elevado no quiere decir, necesariamente, que la calidad de la prescripción sea elevada, porque puede tratarse de la utilización de medicamentos de alto valor intrínseco pero en indicaciones no adecuadas (por ejemplo, amoxicilina para tratar el resfriado común). La utilidad básica de estos estudios es la identificación de potenciales problemas terapéuticos, y también la identificación de potenciales ineficiencias en la asignación de recursos².

A la hora de interpretar los datos de consumo de medicamentos, deben tenerse en cuenta aquellos factores que puedan distorsionar dicha interpretación. Por ejemplo, en los estudios de utilización hospitalaria de medicamentos, se ha recomendado separar los datos de las unidades que no generan estancias hospitalarias (consultas externas, urgencias, etc.), o tenerse en cuenta la magnitud cuantitativa de servicios como el de pediatría, que presentan unas características específicas en las dosis utilizadas².

1.1.1.3 ESTUDIOS CUALITATIVOS Y AUDITORÍAS TERAPÉUTICAS

Este tipo de estudios tiene como objetivo, no sólo describir el uso de los medicamentos en un ámbito determinado, sino identificar los factores relacionados con dicho uso, de manera que es un paso más respecto a los estudios de consumo, a efecto de contrastar las hipótesis que de ellos se han derivado².

1.1.1.3.1 ESTUDIOS DE PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN

Estos estudios permiten profundizar en un potencial problema detectado y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos, se parte de un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que son utilizados.

Los diseños pueden ser:

- Retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas o de las historias farmacoterapéuticas obtenidas de los registros informatizados en un sistema de dosis unitaria.
- Transversal o de prevalencia, en muestras de pacientes que, en un momento dado, reciban un fármaco o presenten una patología.
- Prospectivo, mediante el seguimiento de una cohorte de pacientes con una patología determinada o la detección en tiempo real de todas las prescripciones de un determinado medicamento. Este diseño permite, a la vez, el análisis de otros factores relacionados con el uso de los medicamentos (por ejemplo, la evaluación del cumplimiento por parte de los pacientes), pero permite también, sobre todo, la realización de intervenciones que aumenten

la calidad de la utilización de los medicamentos antes de que ésta se produzca (por ejemplo, sugerencias sobre la selección o la posología del fármaco, y evaluación del impacto de las mismas).

Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la detección de errores de medicación, en todas sus vertientes, o a la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica².

1.1.1.3.2 ESTUDIOS DE INDICACIÓN-PRESCRIPCIÓN

En ellos se parte de una patología o indicación y se identifican las prescripciones asociadas a la misma. Al igual que los estudios de prescripción-indicación, nos permiten profundizar en un determinado problema y conocer aspectos relacionados con la prescripción de fármacos. También comparten los mismos diseños que los estudios de prescripción-indicación².

1.1.1.3.3 AUDITORÍAS TERAPÉUTICAS

Se trata de un instrumento de gran utilidad para la mejora del uso de los fármacos en cualquier ámbito asistencial, cuyos elementos esenciales son:

- Definición precisa del problema potencial, detectado a partir de estudios descriptivos o analíticos previos.
- Establecimiento previo de los criterios de uso correcto de los fármacos a analizar (indicación, posología, duración del tratamiento) o de la patología a estudiar (guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento).
- Determinación del grado de coincidencia de uso real de los fármacos objeto del estudio con las pautas de utilización definidas previamente como correctas, o del grado de adecuación del perfil farmacoterapéutico de los pacientes que presentan determinada patología a las recomendaciones de tratamiento de la misma.

Es muy útil, en este tipo de estudios, implicar a los prescriptores en su diseño y realización, ya que, de esta forma, estaremos planteando directamente una estrategia de intervención

educativa. Es importante la aplicación de criterios de priorización, a la hora de seleccionar los fármacos y las patologías objeto de auditoría, para que de su realización puedan derivarse consecuencias relevantes respecto a la mejora de la calidad del uso de los medicamentos²:

- Fármacos que implican un mayor volumen de consumo en términos económicos.
- Patologías de gran prevalencia, y de las que se sospecha un cierto grado de inadecuación en su tratamiento.
- Fármacos potencialmente ineficientes, en función de la indicación de uso o forma de utilización.
- Fármacos con problemas importantes de seguridad, debido a efectos secundarios y reacciones adversas potenciales graves, o a interacciones relevantes con otros fármacos.
- Fármacos de reciente introducción, sobre los que existen pocos datos de efectividad o seguridad en la práctica, especialmente en determinadas indicaciones.

En general, para que los estudios de utilización de medicamentos consigan su objetivo último, que no es más que mejorar la calidad de la farmacoterapia, además de que tengan un diseño adecuado, es fundamental que posean determinadas características²:

- Que formen parte de programas que tengan una continuidad en el tiempo, lo que va a permitir evaluar la evolución de las tendencias de uso y el impacto de las actuaciones que se pongan en marcha, como consecuencia de los estudios realizados. De poco sirven los estudios puntuales, llevados a cabo en un momento determinado.
- Que en el diseño y realización de los estudios participen los propios implicados, especialmente los médicos prescriptores o sus organizaciones científicas representativas, ya que esto les dará credibilidad a los resultados y legitimidad a las actuaciones y programas de mejora que se establezcan. De hecho, la propia realización del estudio orientado a un problema específico puede ser una eficaz estrategia de intervención.
- Que se establezca un sistema de retroalimentación de la información generada, de manera que los resultados obtenidos lleguen a los propios médicos, alcanzando la mayor difusión

posible, lo que, en sí mismo, constituirá una estrategia de mejora de la calidad en el uso de los medicamentos.

1.2 LINEZOLID

1.2.1 ORIGEN Y ESTRUCTURA QUÍMICA DEL LINEZOLID

La infección por bacterias grampositivas constituye un grave problema de salud pública, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario, con una incidencia en aumento la última década³. La creciente aparición de resistencias a los antibióticos clásicos surgida en los últimos años, ha dado paso a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos activos frente a los microorganismos más resistentes⁴. En primer lugar, aparecieron en el mercado los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y las estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y posteriormente, surgen las oxazolidinonas, un nuevo grupo de antibióticos sintéticos, cuyo primer principio activo comercializado es el linezolid. Más recientemente, se han desarrollado otros fármacos, los lipopéptidos cíclicos, cuyo único representante hasta el momento es la daptomicina. Todos ellos conforman el arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento de las infecciones por bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos clásicos.

La primeras oxazolidinonas se sintetizaron ya a finales de la década de 1980, sin embargo, los efectos tóxicos que mostraron en los estudios llevados a cabo en animales limitaron su posterior desarrollo clínico⁴. Más adelante se desarrollaron dos derivados (S)-5-acetamidometil-2: eperezolid y linezolid. En el eperezolid el átomo de oxígeno del anillo a del linezolid se sustituye por un grupo: NC(O) CH₂OH (ver figura 1). Los ensayos clínicos en fase 1 posteriores no mostraron efectos tóxicos importantes, y el linezolid se desarrolló para su uso en clínica, siendo aprobada su comercialización en España en el año 2001⁵. Pertenece al grupo farmacoterapéutico denominado: “Otros antibacterianos”, con el código J01XX08, según la clasificación ATC⁶.

El linezolid presenta una estructura química mucho más sencilla que sus antecesores (glucopéptidos y estreptograminas). Su estructura la conforma un anillo tricíclico, con un único enantiómero de centro asimétrico en el anillo oxazolidinona.

La figura 1 muestra la estructura química del linezolid.

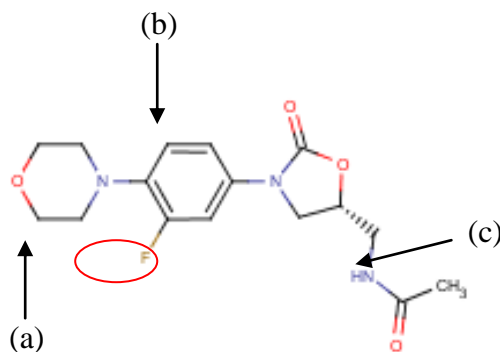


Figura 1. Estructura química del linezolid

El grupo morfolínico (a) es el principal responsable de sus características farmacocinéticas y de su solubilidad. El grupo N-aril (b) es necesario para su actividad, y el grupo C-5-acilaminometil (c) es esencial para la misma. El átomo de fluor del anillo b es responsable de la actividad del fármaco⁷.

1.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN Y ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 50s, en un lugar distinto al del cloranfenicol y lincosamidas⁷ y cerca del lugar de unión con la subunidad 30s⁴, inhibiendo así la formación del complejo de iniciación 70s, y con ello la síntesis proteica. No inhibe la formación del complejo N-formilmetionina-ARNt, ni la elongación, ni la terminación de la síntesis proteica⁷.

Al igual que la mayoría de agentes que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas, el linezolid presenta un efecto, fundamentalmente bacteriostático, frente a la gran mayoría de microorganismos sensibles. Aunque muestra actividad bactericida frente a algunas colonias de *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens*^{3,4,7}. La adición de un aminoglucosido, al tratamiento con linezolid, no incrementa la actividad bacteriostática⁴.

Su espectro de actividad se dirige hacia **bacterias grampositivas**, fundamentalmente contra **cocos grampositivos**, incluidos los multiresistentes. Su estructura tricíclica le confiere actividad contra **estafilococos** (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa negativas-tanto sensibles como resistentes a meticilina, ciprofloxacino o a los glucopéptidos-) **estreptococos** (incluidos *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*-con independencia del patrón de resistencia a betalactámicos y/o macrólidos-) y **enterococos** (tanto *E. faecalis* como *E. faecium*-con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y a los glucopéptidos-)⁷.

Aunque se han estudiado menos cepas, linezolid también es activo contra otros microorganismos grampositivos, tales como los **bacilos grampositivos aerobios, catalasa positivos**, no formadores de endosporas (como *Corynebacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Rhodococcus spp.* y *Listeria monocytogenes*) o formadores de endosporas (como *Bacillus spp.*) y bacilos grampositivos aerobios, **catalasa negativos** (como *Erysipelothrix rhusopathiae*).

El linezolid es inactivo o poco activo frente a bacterias gramnegativas, y tiene escasa actividad sobre *Chlamydia spp.* y *Mycoplasma pneumoniae*⁷. Sin embargo, presenta actividad contra algunas bacterias anaerobias, tales como *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella spp.*⁷.

También es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex* y otras micobacterias de crecimiento rápido, lo que permite utilizarlo en pacientes con infecciones producidas por cepas multirresistentes⁷.

Los puntos de corte de la CMI establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para estafilococos y enterococos son: sensibles ≤ 4 mg/L y resistentes >4 mg/L. Para estreptococos (incluyendo *S.pneumoniae*) los puntos de corte son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes >4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes >4 mg/L.

1.2.3 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

El linezolid ha sido la primera oxazolidinona comercializada, y la única hasta hace muy poco tiempo, por lo que los datos farmacocinéticos de que disponemos son relativamente nuevos. La mayoría de ellos proceden de estudios realizados para el desarrollo clínico del fármaco, por lo que casi siempre están realizados en voluntarios sanos y en pacientes clínicamente muy controlados, con una función excretora estable. El linezolid puede ser determinado en fluidos corporales mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)⁸⁻¹⁰.

1.2.3.1 ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

Presenta una fracción biodisponible (F) elevada tras su administración por vía oral (p.o), que se encuentra en torno al 100%^{3,4,7,11}, con una velocidad de absorción rápida, siendo el t_{max} (tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima- C_{max} -) de 0,5-1 a 2 h^{3,4,11}. Estas características permiten asegurar la consecución de concentraciones plasmáticas, y de un área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC), tras la administración p.o, similares a las alcanzadas tras la administración de la misma dosis por vía intravenosa (i.v.), lo que permite el uso de linezolid en “terapia secuencial”, pasando de la vía i.v a la vía extravascular.

La administración concomitante de linezolid con alimentos puede disminuir en torno a un 15-20%^{7,11}, incluso hasta un 23% la C_{max} , sin que este hecho se traduzca en una disminución del AUC, de la t_{max} ni de la biodisponibilidad³, es decir, que disminuye la velocidad de absorción, pero no la cantidad total de fármaco absorbida.

1.2.3.2 DISTRIBUCIÓN

Presenta una baja afinidad por unirse a las proteínas plasmáticas, en torno a un 30-35%^{7,11}, y esta unión es independiente de la concentración, por lo que se mantiene constante cualquiera que sea la dosis de linezolid administrada^{3,11}.

Se distribuye ampliamente a tejidos³, con un volumen de distribución (Vd) medio en adultos sanos de unos 50 L^{7,11}, que se aproxima al agua corporal total de un individuo adulto. Difunde bien al sudor, saliva, músculo, cámara vítrea y los tejidos blandos, así como al epitelio alveolar pulmonar, donde alcanza concentraciones del 100-450% respecto a la concentración sérica⁷. La penetración ósea es del 60% y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del 70%⁷. En un modelo de meningitis en conejos, la penetración meníngea fue del 38%, y en modelos de meningitis en ratones la penetración en el sistema nervioso central (SNC) resultó ser de un 18%¹¹, lo cual le confiere cierta utilidad en el tratamiento de estas infecciones⁷.

La distribución se ha estudiado en pocos pacientes y en voluntarios sanos. En un grupo de seis voluntarios sanos que recibieron cinco dosis fijas de linezolid de 600 mg/12 h, la penetración en ampollas inducidas en la piel con cantaridina fue de un 104±21%¹¹. En otro grupo de veinticinco voluntarios sanos, que recibieron cinco dosis de linezolid de 600 mg/12 h antes de realizar un lavado broncoalveolar, se observaron concentraciones significativas en el epitelio alveolar, mientras que las concentraciones en las células alveolares fueron bastante inferiores¹¹. En otro estudio realizado en doce pacientes sometidos a cirugía de recambio de cadera, y a los que se administraron 600 mg de linezolid antes de la cirugía, y 12 h después de la misma, se observó que el linezolid penetró rápidamente en hueso, grasa y músculo, con un 37% de penetración en grasa, y un 95% en músculo¹¹. En un paciente con infección por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, la administración de 600 mg/12 h de linezolid i.v, penetró adecuadamente en el SNC, con una ratio CSF (concentración en el líquido cerebroespinal)/Cp (Concentración Plasmática) de 0,8¹¹. En otro estudio realizado en pacientes con derivación ventrículo-peritoneal y meninges no inflamadas, la ratio CSF/Cp fue de 0,7, tras recibir múltiples dosis de linezolid¹¹.

Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria, o su difusión a leche materna³, pero los datos de estudios realizados en animales sugieren que linezolid y sus metabolitos pueden pasar a leche materna, por lo que la lactancia debe interrumpirse antes y durante la administración del tratamiento⁵.

1.2.3.3 METABOLISMO

El metabolismo se realiza en un 60% por vía hepática⁷.

Tiene un metabolismo relativamente complejo que produce dos metabolitos principales y numerosos metabolitos secundarios, todos ellos inactivos¹¹. Aproximadamente un 65% de la dosis se metaboliza previamente por oxidación del anillo morfolínico, produciéndose dos metabolitos inactivos derivados del ácido carboxílico, de anillo abierto: el ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y la hidroxietilglicina (PNU-142586)¹¹. Ambos metabolitos se eliminan a través de las heces (6% y 3% de la dosis respectivamente) y a través de la orina (40% y 10% de la dosis respectivamente)³. El PNU-142586 es el principal metabolito del linezolid, y su formación constituye el paso limitante de su aclaramiento¹¹.

El proceso metabólico de linezolid tiene lugar mediante oxidación no microsomal, lo que excluye a este fármaco de posibles interacciones en las que se encuentren implicadas las diversas isoenzimas del CYP450³.

1.2.3.4 EXCRECIÓN

La depuración renal de linezolid representa menos de un 50% de la depuración total³, en torno a un 30% de la dosis de linezolid se elimina por la orina de manera inalterada, cerca de un 40% en forma de PNU-142586, y sobre un 10% como PNU-142300. En heces no se observa linezolid inalterado, en torno a un 6% de la dosis se elimina por esta vía en forma de PNU-142586, y aproximadamente un 3% como PNU-142300¹¹.

La vida media de eliminación según algunos autores está en torno a 5 h^{4,7}, otros estudios señalan que se encuentra entre 3,5 h y 6 h¹¹.

No se ha observado ninguna relación lineal entre la dosis y el aclaramiento (CL) del fármaco, lo que podría deberse a una disminución del CL total (renal y no renal) a mayores concentraciones, sin embargo, estas diferencias son pequeñas, y no se reflejan en la vida media del fármaco¹¹.

Modelos farmacocinéticos, utilizados para valorar el rango posológico del linezolid, demuestran que el estado de equilibrio se alcanza tres días después de iniciada la administración, manteniéndose las concentraciones plasmáticas entre 6 y 16 mg/L³.

Los datos farmacocinéticos y los valores de CMI₉₀ para los patógenos grampositivos más importantes sugieren un régimen de dosificación de 400 mg p.o o i.v, cada 12h, para infecciones moderadas no complicadas, y 600 mg/12 h para infecciones graves⁴. Sin embargo, en la ficha técnica de nuestro país⁵, se recomienda como única pauta posológica para las indicaciones autorizadas la de 600 mg/12 h.

Algunos autores sostienen que, en circunstancias normales, no es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de linezolid debido a su amplio margen terapéutico³, hasta hay autores que opinan que incluso en pacientes con insuficiencia moderada renal o hepática, no se requiere ajustar la dosis de este fármaco⁷.

Sin embargo, como ya señalamos al empezar a describir las características farmacocinéticas de linezolid, la mayoría de estudios cinéticos se han llevado a cabo en voluntarios sanos, y en pacientes clínicamente controlados. Existen pocos datos acerca de la farmacocinética de linezolid en grupos especiales de pacientes, como niños, pacientes ancianos, pacientes con alteraciones renales y hepáticas graves, o pacientes críticos.

En el caso de la insuficiencia renal grave, se desconoce la relevancia clínica que podría tener la exposición de estos pacientes a concentraciones altas de los dos metabolitos principales de linezolid, por lo que también recomiendan utilizarlo con especial precaución^{5,12} y sería interesante disponer de más datos acerca de la farmacocinética del fármaco en este grupo de pacientes.

En un estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en pacientes que recibieron la DDD de linezolid¹³, se observó una amplia variabilidad interindividual en cuanto a los

niveles de concentración sérica alcanzados (C_{\max} y C_{\min}), sugiriendo que la monitorización de los niveles séricos de linezolid podría ser de utilidad en algunos casos, con el fin de reducir el riesgo de toxicidad, o para evitar casos de ineficacia terapéutica, especialmente en algunos grupos de pacientes (pacientes quemados, pacientes con fibrosis quística o pacientes críticos).

En una revisión publicada recientemente¹⁴, se pone de manifiesto la variabilidad en la farmacocinética del linezolid, asociada a determinadas situaciones clínicas (sepsis, quemados, enfermedad renal terminal, fibrosis quística) terapéuticas (hemodiálisis) o fisiológicas (edad), por lo que el ajuste de la dosis, en determinadas situaciones, podría aumentar la eficacia terapéutica y la seguridad del fármaco.

Otro estudio¹⁵, diseñado para investigar la relación entre la función renal y la exposición al linezolid, así como los efectos que la exposición al fármaco produce sobre la trombocitopenia, reveló una posible explicación farmacocinética para este efecto adverso, pues la disfunción renal incrementaba la C_{\min} del fármaco y su AUC, produciendo una mayor trombocitopenia.

Los datos de seguridad y eficacia en niños y adolescentes (<18 años de edad) son insuficientes para establecer recomendaciones de dosis, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes, en tanto no se disponga de estudios adicionales. Los estudios farmacocinéticos, realizados hasta la fecha, indican que, tras dosis únicas y múltiples en niños (de una semana a 12 años de edad), el CL de linezolid (en base a kg de peso corporal) fue mayor que en adultos, aunque disminuyó al aumentar la edad⁵.

En niños de una semana a 12 años de edad, la administración de 10 mg/kg cada 8 horas consiguió una exposición similar a la alcanzada con dosis de 600 mg/12 h en adultos⁵. Otras publicaciones indican una posología recomendada en niños de 10 mg/kg dos veces al día, indicando su mayor CL y su menor $t_{1/2}$ (3-4h) respecto al adulto⁴.

En adolescentes (12-17 años) la farmacocinética de linezolid fue similar a la de adultos, tras la administración de una dosis de 600 mg, lo que hace pensar que, con la posología

recomendada en adultos de 600 mg/12h, la exposición sistémica a linezolid en adolescentes será similar a la del adulto.

Se ha venido estudiando la relación entre farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de las distintas familias de antimicrobianos. En relación al linezolid, la mayoría de estudios indican que el principal determinante de su efecto antibacteriano es el tiempo durante el cual se mantienen las concentraciones plasmáticas por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI)³, es decir, que el linezolid es un fármaco cuya actividad depende del tiempo. Estudios “in vitro” han puesto de manifiesto que concentraciones de linezolid por encima de la CMI, en al menos un 40%, puede ser predictivo de su eficacia. Por otro lado, en un modelo animal de endocarditis, se observó que la presencia de concentraciones de linezolid por encima de la CMI, superiores al 75%, se asociaban con actividad bactericida⁷. En ratones, el tiempo durante el cual la concentración de linezolid se mantuvo por encima de la CMI, fue el principal predictor de la eficacia frente a *Streptococcus pneumoniae*, mientras que no se estableció correlación alguna entre este tiempo y la eficacia frente a *Staphylococcus aureus*, debido a las bajas tasas de actividad bactericida⁴. Otros estudios realizados con modelos animales, demuestran que la eficacia del antibiótico depende de la relación AUC/CMI⁷, considerándose óptimo un cociente superior a 80 (80-120)¹².

El linezolid tiene un efecto postantibiótico (EPA) “in vivo” de 3-4 h para *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, y un efecto “in vitro” de 0,8 h frente a estafilococos y enterococos⁴. En la ficha técnica, se indica un EPA “in vitro” de 2 h aproximadamente para *Staphylococcus aureus*, y un EPA “in vivo” a partir de modelos animales de 3,6 y 3,9 h para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* respectivamente.

En base a sus características farmacocinéticas, se han diseñado tres tipos de formulaciones de linezolid: una intravenosa, en forma de solución para perfusión, y dos orales: comprimidos recubiertos con película y granulado para suspensión oral, con una absorción similar para ambas, y biodisponibilidades cercanas al 100%⁵.

1.2.4 INDICACIONES CLÍNICAS Y LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La autorización de comercialización de linezolid en nuestro país se produjo mediante reconocimiento mutuo, tras su aprobación en el Reino Unido, el 20 de julio de 2001, renovándose dicha autorización el 5 de mayo de 2006⁵. Desde entonces, son muchos los ensayos clínicos realizados que ponen de manifiesto la eficacia clínica del linezolid para el tratamiento de la neumonía y de las IPPB¹⁶⁻²¹.

1.2.4.1 INDICACIONES CLÍNICAS

Hasta el momento actual, las únicas indicaciones clínicas aprobadas en España para el tratamiento con linezolid, son las siguientes:

1. Neumonía nosocomial.
2. Neumonía adquirida en la comunidad.

Cuando se tenga la certeza o sospecha de que están causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si el linezolid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos.

Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gramnegativos, por lo que si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a los mismos.

3. Infecciones de piel y tejidos blandos.

Sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Si existe sospecha o se tiene la certeza de coinfección por microorganismos gramnegativos, sólo debe utilizarse linezolid en caso de que no haya otras alternativas terapéuticas disponibles, y deberá iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos.

En Estados Unidos, las indicaciones clínicas aprobadas por la *Food and Drug Administration (FDA)*²² para el tratamiento con linezolid incluyen las siguientes:

- A. Infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, incluyendo casos con bacteriemia.
- B. Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (sensible y resistente a meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas multirresistentes).
- C. Infecciones complicadas de la piel, incluyendo el pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causadas por los siguientes microorganismos: *Staphylococcus aureus* (sensible y resistente a meticilina), *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*.
- D. Infecciones no complicadas de la piel, causadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina o *Streptococcus pyogenes*.
- E. Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas multirresistentes) con o sin bacteriemia, o *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

En aras de mantener la eficacia del linezolid, y evitar el desarrollo de resistencias, sólo deberá utilizarse cuando exista la certeza o sospecha de que la infección está causada por bacterias sensibles al linezolid. Los resultados microbiológicos, siempre que estén disponibles, deberán conducir a la aplicación de la terapia secuencial, y la modificación del tratamiento, si fuera necesario. Ante la falta de datos microbiológicos, los datos epidemiológicos locales y los patrones de sensibilidad servirán de base para seleccionar el mejor tratamiento empírico.

1.2.4.2 LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El posicionamiento terapéutico de un fármaco debe de estar basado en criterios de evidencia científica, eficiencia, efectividad y seguridad. Estos criterios deberían estar aunados en las guías de práctica clínica, que evalúan, analizan y sintetizan cientos de estudios sobre el tema del que tratan, por uno o varios grupos de expertos, y sirven como punto de referencia y consenso para orientar al clínico en la toma de decisiones. Diversos estudios han sugerido

que la implementación de guías clínicas mejora la evolución del paciente tanto en mortalidad como en estancia hospitalaria²³.

1.2.4.2.1 NEUMONÍA: GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La neumonía es una infección pulmonar que puede afectar a los alveolos, las vías aéreas distales y el intersticio de los pulmones. La vía de infección más común es la microaspiración de secreciones bucofaríngeas colonizadas por microorganismos patógenos, aunque también puede producirse por otras vías, como la aspiración macroscópica, frecuente en pacientes con deterioro cognitivo, alteraciones del SNC que afectan a la deglución, etc. (en cuyo caso los patógenos más frecuentes son microorganismos anaerobios y bacilos gramnegativos), por aerosolización (ej. *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella*), por vía hematógena (ej. a partir de una endocarditis por *Staphylococcus aureus*) o por diseminación contigua²⁴.

Atendiendo a su etiología, es frecuente clasificar a la neumonía en dos grandes grupos:

1.2.4.2.1.1 NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Se adquiere en el medio extrahospitalario, y en función de su gravedad y los factores de riesgo del paciente pueden requerir o no ingreso hospitalario. El agente patógeno es variable, siendo varios los factores que se deben tener en consideración y que podrían condicionar el tipo de agente causal: edad del paciente, enfermedades de base (alcoholismo, asma, infección por virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, etc.) antecedentes de viajes, exposición a mascotas, exposición a contactos enfermos, ocupación, época del año, situación geográfica, etc.²⁴⁻²⁷.

No es una enfermedad de declaración obligatoria y en muchas ocasiones es tratada ambulatoriamente, por lo que determinar exactamente su incidencia no es posible, pero se estima que oscila entre 3 y 8 casos por 1000 habitantes por año. Esta incidencia aumenta con la edad y las comorbilidades. El 40% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)²³.

La mayoría de casos de NAC son causados por unos pocos patógenos respiratorios comunes, que incluyen: *Streptococcus pneumoniae*, que causa aproximadamente el 50% de los casos que requieren ingreso hospitalario, *Haemophilus influenzae* (en ancianos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC- fundamentalmente) , *Staphylococcus aureus* (pacientes alcohólicos, diabéticos, o con insuficiencia renal crónica, y los que desarrollan la neumonía durante un episodio de gripe están especialmente predispuestos), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila* (*Chlamydia pneumoniae* y con menor frecuencia *Chlamydia psittaci*-relacionado con la exposición a pájaros-), *Moraxella catarrhalis*, *Coxiella burnetii* (más frecuente en País Vasco, cornisa cantábrica, Castilla-León), *Legionella spp* (más frecuente en el área mediterránea), bacterias gramnegativas aerobias, bacterias anaerobias de flora orofaríngea (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Peptoestreptococcus*-en pacientes con riesgo de aspiración macroscópica-), *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa* (en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico, especialmente si sufre EPOC grave), virus de la influenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio.

La NAC en pacientes ingresados en centros de cuidados prolongados suele estar causada por *S.aureus*, bacilos gramnegativos aerobios, *S. pneumoniae* y *M. tuberculosis* comúnmente. La NAC grave, que requiere ingreso en UCI, es producida, de mayor a menor frecuencia por *S.pneumoniae*, *S.aureus*, virus, bacilos gramnegativos, *Legionella spp*, *M. pneumoniae*, *Pneumocystis* y *H. influenzae*. En ancianos, son causas frecuentes de neumonía por aspiración de flora bucofaríngea: Enterobacteriaceae, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*²⁴⁻²⁶.

También es frecuente, al hablar de NAC, referirse a los agentes causales como “microorganismos típicos” y “microorganismos atípicos”, siendo estos últimos aquéllos que no se detectan con la clásica tinción de Gram y que no crecen en los medios de cultivo ordinarios, tal es el caso de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* o los virus respiratorios^{27,28}.

La prevalencia de los diferentes microorganismos causantes de neumonía en pacientes hospitalizados varía según la edad, los criterios diagnósticos utilizados, las pruebas empleadas, el índice de gravedad de la NAC, o la presencia de diferentes comorbilidades²³.

En la tabla 1 se muestran los porcentajes de casos aislados para cada microorganismo, obtenidos en un reciente estudio español²³:

Tabla 1. Incidencia de casos aislados para cada microorganismo en pacientes con NAC según Cillóniz et al.²⁹

Microorganismo	Hospital % (n=1042)	UCI %(n=260)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43	42
Bacterias atípicas	16	14
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	2
<i>Coxiella burnetii</i>	2	1
<i>Legionella pneumophila</i>	8	8
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	3	3
Virus respiratorios	12	10
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	3
Bacilos entéricos gramnegativos	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	5
Polimicrobianas	13	22
Otros (varios)	3	6

Se observa que el patógeno más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*, tanto en pacientes ingresados en planta como en UCI. Las infecciones polimicrobianas son algo más frecuentes en UCI. Destaca la baja incidencia de casos con *Staphylococcus aureus*.

En ese mismo artículo, se realiza una interesante valoración, relacionando la etiología demostrada y las diferentes escalas de gravedad. En cualquiera de los niveles de gravedad, el patógeno más habitual es *S. pneumoniae*. Sin embargo, las bacterias atípicas se presentan significativamente con más frecuencia como agente causal en NAC con índices de gravedad más bajos, y lo contrario ocurre con la presencia de enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa*, más habituales en las NAC más graves²³.

Con el fin de aislar el agente causal de la infección y, en base a ello, seleccionar el tratamiento antibiótico más adecuado, el cultivo de esputo y la tinción de Gram deberían realizarse siempre antes de iniciar el tratamiento antibiótico, pero sólo si la muestra es de buena calidad y puede procesarse con celeridad. Varios estudios han analizado el rendimiento de la tinción de Gram del esputo en pacientes con NAC, en relación con el cultivo de esputo o una combinación de distintos procedimientos diagnósticos, mostrando grandes variaciones en la sensibilidad (15-100%) y especificidad (11-100%), que parecen depender de las características del centro donde se realiza. La sensibilidad del cultivo es algo mayor, pero también variable. Desgraciadamente, el aislamiento del agente causal se logra en menos del 50% de los casos. La rentabilidad de la tinción de Gram y del cultivo del esputo aumenta cuando se realizan en muestras respiratorias tomadas mediante medios invasivos, llegando a ser positivas en el 60% de los casos e incluso mayor en los pacientes graves²³. También se recomienda realizar hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico, algunas guías clínicas recomiendan realizarlos en todos los pacientes hospitalizados³⁰. Sin embargo, los hemocultivos en la NAC solo son positivos en un pequeño porcentaje y no siempre condicionan la modificación del tratamiento inicial, por lo que algunas guías clínicas recomiendan reservarlos sólo para los casos más graves, en los que la probabilidad de mostrar un resultado positivo es superior, así como en los que la probabilidad de obtener un patógeno no cubierto adecuadamente por el tratamiento empírico sea superior²³. Para pacientes con enfermedad grave, también se recomienda la determinación de antígenos frente a *Legionella sp.* y neumococo en orina³⁰. Esta técnica tiene la ventaja con respecto a los métodos clásicos de tinción de Gram y el cultivo de no alterarse por la administración previa de antibióticos. Diferentes estudios han mostrado una sensibilidad y especificidad con respecto a los métodos microbiológicos estándar (tinción de Gram y cultivo) del 70,4 y del 89,7%, respectivamente. Si bien, la utilidad diagnóstica de la técnica parece contrastada, los beneficios prácticos que se derivan de su empleo rutinario resultan más controvertidos²³.

La antibioticoterapia inicial suele ser empírica, debido a las dificultades que existen para aislar el agente patógeno en la mayoría de los casos, y a la necesidad de instaurar el tratamiento antibiótico lo antes posible²⁷. Un ensayo clínico aleatorizado, que comparaba la

antibioticoterapia empírica frente a la antibioticoterapia dirigida frente a gérmenes específicos en pacientes con NAC, no reveló diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad ni en el tiempo de hospitalización²⁸.

En todos los casos, la selección del tratamiento antimicrobiano empírico deberá estar basada en la predicción de los agentes patógenos más frecuentes, en base a los conocimientos epidemiológicos y a una adecuada historia clínica del paciente, y en el conocimiento de los patrones locales de resistencia y susceptibilidad a los distintos agentes antimicrobianos^{26,27}.

Las recomendaciones terapéuticas que encontramos en la mayoría de guías clínicas y de fuentes terciarias se refieren a clases de antibióticos más que a antibióticos específicos, a menos que exista una clara evidencia a favor de uno u otro. Otros factores a tener en consideración, a la hora de elegir un agente antimicrobiano u otro, incluyen aspectos como las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del fármaco, facilidad de cumplimiento terapéutico, seguridad y coste. También deberá tenerse en cuenta si el paciente ha recibido antibióticos durante al menos los tres meses previos, pues en este caso se recomienda el tratamiento con un fármaco de diferente clase a fin de reducir el riesgo de desarrollo de resistencias²⁸.

Si nos centramos en aquellos casos de neumonía moderada o grave que requieren ingreso hospitalario, por ser el ámbito en el que se desarrolla esta tesis doctoral, el tratamiento antimicrobiano empírico recomendado por la Guía de la Terapéutica Antimicrobiana (GTA), consistirá en monoterapia con levofloxacino 500 mg/12-24 h p.o o i.v, o moxifloxacino 400 mg/día p.o (pacientes con bronquitis crónica que han recibido tratamiento con una fluorquinolona durante el mes previo pueden tener un neumococo resistente a éstas), o en la asociación de una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima 2 g/8 hi.v o ceftriaxona 1 g/12-24 h i.v o i.m), amoxicilina-clavulánico 2-0,2 g/8 hi.v o ertapenem 1 g/12-24 hi.v con azitromicina 500 mg/día u otro macrólido. En pacientes con neumonía grave que requiere ingreso en una UCI, el tratamiento recomendado es una cefalosporina de 3ª generación (en situaciones con prevalencia elevada de infección por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado –BLEAs- considerar la sustitución de la cefalosporina por un carbapenem) asociada a azitromicina 500 mg/día i.v o levofloxacino 500mg/día iv. En

pacientes con factores de riesgo de infección por *P.aeruginosa*, el tratamiento puede realizarse con meropenem 1 g/6-8 hi.v o piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6-8 hi.v asociados a ciprofloxacino 400 mg/8-12 hi.v²⁵.

En la tabla 2 se resume el tratamiento antibiótico empírico recomendado en la NAC, según la GTA y otras fuentes de información terciarias²⁴:

Tabla 2. Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la NAC según la GTA y otras fuentes de información terciarias

Tipos de NAC	Tratamiento antibacteriano empírico según GTA	Tratamiento antibacteriano empírico según otras fuentes terciarias
NAC que requiere ingreso hospitalario	Levofloxacino o Moxifloxacino [Cefalosporina 3ª generación o Amoxi-clavulánico o Ertapenem] + Azitromicina (u otro macrólido)	[Cefuroxima o Ceftriaxona o Cefotaxima o Ampicilina-sulbactam] + Azitromicina Quinolona
NAC que requiere ingreso en UCI	Cefalosporina 3ª generación + [Azitromicina ó Levofloxacino]	Azitromicina + [Ceftriaxona o Cefotaxima o quinolona]
Riesgo de coinfección por <i>P.aeruginosa</i>	[Meropenem o Piperacilina-tazobactam] + ciprofloxacino	[Imipenem o Piperacilina-tazobactam] + ciprofloxacino
Meningitis concomitante	No indicado	Vancomicina + Ceftriaxona

Mención aparte merecen la **neumonía necrosante y los abscesos múltiples de pulmón**, que a menudo se trata de la misma entidad en distintos estadios evolutivos, y en cuyo caso si se recomienda el empleo de linezolid 600 mg/12 h o vancomicina 1g/12 hi.v asociados a un aminoglucosido, siempre que se trate de una infección por SARM, o haya una sospecha fundada de la misma²⁵.

Las guías clínicas más recientes y más utilizadas son las de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS)*, publicada en 2007²⁷, la de la *British Thoracic Society (BTS)*, publicada en 2009³¹, y la de la *European Respiratory Society* en colaboración con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

(ERS/ESCMID), publicada en 2011³². En España una de las primeras guías que se desarrollaron fueron las “Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la NAC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica” (SEPAR), publicada por primera vez en 2005³³, con una actualización posterior en el año 2010³⁴. Pero la guía clínica más actual en nuestro país, resultado del consenso entre múltiples sociedades científicas, que debe ser considerada como referencia es la “Guía Multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la NAC”, publicada en diciembre de 2012²³.

El tratamiento antibiótico empírico recomendado en todas ellas es muy similar, y se resume en la tabla 3:

Tabla 3. Tratamiento antibiótico empírico recomendado en la NAC según diferentes guías clínicas

Tipos de NAC	Tratamiento antibacteriano empírico (Nivel de evidencia*) según guía americana	Tratamiento antibacteriano empírico según guía multidisciplinar española (Grado de recomendación y nivel de evidencia**)
NAC que requiere ingreso hospitalario	Fluorquinolonas (Nivel I) β lactámico + macrólido (Nivel I)	Fluorquinolonas (Consistente, Alta) β lactámico + macrólido (Consistente, Alta)
NAC que requiere ingreso en UCI	[β lactámico (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam) + azitromicina] (Nivel II) o fluorquinolona (Nivel I) Alérgicos a penicilina: fluorquinolona + aztreonam	β lactámico + azitromicina o fluorquinolona (Consistente, Baja)

Tabla 3. Continuación

Tipos de NAC	Tratamiento antibacteriano empírico (Nivel de evidencia*) según guía americana	Tratamiento antibacteriano empírico según guía multidisciplinar española (Grado de recomendación y nivel de evidencia**)
Riesgo de coinfección por <i>P.aeruginosa</i>	<p>β lactámico antipenumococo y antipseudomonas (piperacilina-tazobactam, cefepime, imipenem o meropenem) + [ciprofloxacino o levofloxacino]</p> <p>o</p> <p>β lactámico antipenumococo y antipseudomonas + aminoglucosido + azitromicina</p> <p>o</p> <p>β lactámico antipenumococo y antipseudomonas + aminoglucósido + fluorquinolona (Nivel III)</p> <p>Alergicos a penicilina: aztreonam + aminoglucosido + fluorquinolona</p>	<p>[Carbapenem (Meropenem o Imipenem) o piperacilina-tazobactam] + levofloxacino (Consistente, Baja)</p>
NAC por SARM	Añadir al tratamiento vancomicina o linezolid (Nivel III)	[Linezolid o vancomicina] + levofloxacino (No especificado)

*Niveles de evidencia:

Nivel I: evidencia sustentada en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien elaborados

Nivel II: evidencia sustentada en ensayos bien diseñados, controlados, sin aleatorización

Nivel III: evidencia sustentada en estudios de casos y opinión de expertos

**Grado de recomendación y Nivel de evidencia según escala GRADE³⁵

En algunos pacientes con NAC severa, especialmente después de un episodio de gripe, que son candidatos a ingresar en UCI, se recomienda añadir al tratamiento antibiótico cobertura frente a *S.aureus*, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)²⁸. La asociación clásica entre infección por virus de influenza y neumonía por *Staphylococcus aureus* se ha confirmado en un estudio reciente, constituyéndose como el factor de mayor relevancia para desarrollar una neumonía por este microorganismo²³.

La NAC asociada a SARM es más frecuente en Estados Unidos que en Europa. La NAC por SARM es distinta a la neumonía nosocomial causada por SARM, se trata de una enfermedad clonal que emana del clon USA 300 de *S. aureus*; puede infectar a individuos previamente sanos, y la clásica presentación clínica es una complicación de un proceso catarral o gripal previo. Se puede llegar a producir una neumonía grave bilateral necrotizante que puede estar relacionada con los factores de virulencia del estafilococo, como la leucocidina de Panton-Valentine, por lo que el tratamiento debe estar dirigido tanto a evitar la formación de toxinas como a la erradicación del microorganismo³⁰. En España, el clon más frecuente de SARM comunitario está muy relacionado con el clon USA 300 y, con menor frecuencia, también se ha detectado el clon ST398, asociado con animales pero que actualmente es el más frecuente en granjeros que están en contacto con ganado porcino³⁶.

El mejor indicador de infección por SARM es el aislamiento del microorganismo en las muestras adecuadas, ya sea esputo o aspirado traqueal, los mismos hallazgos en muestras preliminares de hemocultivo no son fiables debido al elevado riesgo de contaminación²⁷. Sin embargo, se estima que en la mayoría de los casos (60-90%) no se logra identificar el agente etiológico³⁷. Tan sólo en un 20-70% de los casos de NAC se logra el diagnóstico etiológico, y en pacientes ancianos este porcentaje es todavía menor (20-50%)³⁷. Los factores de riesgo para la NAC por SARM incluyen enfermedad renal terminal, usuarios de drogas de abuso por vía parenteral, gripe previa o antibioticoterapia previa (especialmente con fluoroquinolonas). A pesar de que las infecciones por SARM son minoritarias, debido al elevado riesgo de mortalidad como consecuencia del uso de un tratamiento antibacteriano inadecuado, en aquellos lugares o circunstancias en los que la sospecha de infección por SARM sea elevada o constituya un problema, se recomienda el empleo de antibioticoterapia adecuada de manera empírica. Todavía no se ha definido la terapia más efectiva. La mayoría de cepas de SARM adquiridas en la comunidad son más sensibles *in vitro* a antibióticos no betalactámicos, incluyendo trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y fluorquinolonas que las cepas contraídas en el hospital. Sin embargo, la experiencia previa con TMP-SMX en infecciones graves como endocarditis o tromboflebitis séptica sugiere que TMP-SMX es inferior a vancomicina. Es necesaria una mayor experiencia y estudio acerca de la eficacia de TMP-SMX en el tratamiento de la NAC por SARM. La vancomicina no se ha estudiado

específicamente para la NAC, y el linezolid ha demostrado ser superior a la ceftriaxona frente a la bacteriemia por *S. pneumoniae* en algunos ensayos clínicos de diseño no ciego o abiertos, y superior a la vancomicina en el análisis de estudios retrospectivos de neumonía nosocomial por SARM. Hoy día existen nuevos agentes frente a SARM, entre los que se encuentran la daptomicina, que no debería ser usada en NAC, o la tigeciclina, que no se ha estudiado en la neumonía²⁷.

En la neumonía necrosante por SARM asociada a la producción de leucocidina de Pantone-Valentine y otras toxinas, se ha demostrado que la vancomicina no disminuye la formación de toxinas, y el efecto de TMP-SMX y fluorquinolonas sobre la producción de toxinas no está claro. La adición de clindamicina o linezolid al tratamiento, dado que ambos han demostrado afectar a la producción de toxinas “in vitro”, debería tenerse en consideración²⁷.

Otras guías clínicas a destacar son la española de la página web Fisterra²⁶ y la escocesa³⁸ del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. En la primera de las guías mencionadas, el abordaje terapéutico se trata única y exclusivamente desde el punto de vista ambulatorio, remitiendo expresamente a otras guías clínicas en caso de que se requiera ingreso hospitalario. En la segunda recomiendan que, al ser el *Streptococcus pneumoniae* el agente etiológico más frecuente, la antibioticoterapia empírica inicial debe ir dirigida contra este microorganismo, siendo la combinación de una aminopenicilina y un macrólido adecuada. Si existe sospecha de infección por *Mycoplasma pneumoniae* las aminopenicilinas no son eficaces, por lo que se recomienda el empleo de tetraciclinas o macrólidos.

Tanto las guías españolas como las americanas recomiendan en todos los pacientes con NAC hospitalizados tratamiento empírico no solo frente a *S.pneumoniae*, sino también frente a microorganismos atípicos^{28,39}. Sin embargo, hasta la fecha, no existe evidencia suficiente para apoyar esta amplia cobertura, mientras que la cobertura limitada reducirá forzosamente los efectos tóxicos, la resistencia y los gastos⁴⁰. Existe controversia al respecto, pues en algunos estudios se pone de manifiesto que la adición de un macrólido al tratamiento con betalactámico está asociada con una reducción de la mortalidad, aunque se desconoce si el beneficio del macrólido es debido a la coinfección con un patógeno atípico o a su efecto antiinflamatorio³⁰. Sin embargo, la biblioteca Cochrane ha realizado una revisión para

evaluar la eficacia y necesidad de agregar cobertura antibiótica para agentes patógenos atípicos en los pacientes hospitalizados con NAC, en cuanto a mortalidad y tratamiento exitoso. Este estudio examinó los ensayos que comparaban los tratamientos antibióticos con cobertura atípica con los tratamientos sin cobertura atípica en adultos hospitalizados con NAC; se incluyeron 25 ensayos, con 5244 pacientes. Las conclusiones de los autores indican que no se registró ningún beneficio de longevidad o de eficacia clínica comparada en la cobertura atípica empírica en pacientes hospitalizados con NAC. Esta conclusión se aplica sobre todo a la comparación entre la monoterapia quinolónica y la betalactámica o cefalosporinas. Tal y como señalan en la discusión del estudio, el diseño más apropiado para el objetivo planteado habría sido el que comparara un brazo de tratamiento con betalactámico o cefalosporinas con el mismo betalactámico o cefalosporina combinada con un macrólido o una quinolona, sin embargo no se encontró ningún ensayo de estas características, aunque la necesidad de agregar un macrólido a un tratamiento betalactámico es un dilema común que surge en las guías de práctica clínica. Por lo tanto, este metanálisis se basa principalmente en la comparación de betalactámicos o tratamientos de cefalosporinas con monoterapia atípica, en especial monoterapia quinolónica. Las conclusiones de este ensayo son, por otro lado, limitadas, dada la insuficiente cantidad de datos sobre mortalidad en alrededor de 1/3 de los ensayos (7 de 25) y las tasas de mortalidad relativamente bajas en los ensayos existentes de pacientes hospitalizados con NAC incluidos en el análisis de mortalidad. Por tanto sería necesario realizar un ensayo controlado aleatorio de monoterapia de cefalosporinas o betalactámicos en comparación con betalactámicos o cefalosporinas combinadas con un macrólido en los pacientes hospitalizados con NAC. Hasta entonces, el tratamiento principal recomendado en la mayoría de guías de práctica clínica seguirá sin estar apoyado por la evidencia⁴¹.

Por tanto, el linezolid no ocupa un lugar destacado en la terapéutica empírica **inicial** de la NAC, siempre y cuando ésta no se encuentre asociada a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Es precisamente en estos casos, cuando se tenga la certeza o sospecha de que la infección está causada por SARM, cuando se recomienda el tratamiento con vancomicina o linezolid.

En cualquiera de los casos, si se logra aislar el agente etiológico causal, se deberá realizar una correcta desescalada terapéutica, y tratar la infección con el antibiótico más selectivo dirigido contra dicho agente etiológico (nivel de evidencia III)²⁷, especialmente en pacientes hospitalizados que no cumplen criterios de ingreso en UCI, de esta manera se contribuirá a reducir la presión selectiva para el desarrollo de futuras resistencias a los antibióticos.

Otro aspecto importante a tener en consideración es el momento de inicio del tratamiento antibiótico. En diferentes estudios retrospectivos realizados en las dos últimas décadas se observaba una reducción de la mortalidad si la terapia se iniciaba en las 8 primeras horas o en las 4 primeras horas de la llegada del paciente al Servicio de Urgencias³⁷. Estos hallazgos han sido confirmados en un estudio prospectivo de pacientes con NAC y sepsis. A pesar de la falta de más estudios prospectivos en este campo, instituciones americanas como la *Joint Commission* y los *Center for Medicare and Medicaid Services* han adoptado como recomendación el inicio del tratamiento antibiótico en las 6 primeras horas o incluso en las 4 primeras horas tras el diagnóstico probable de la infección³⁷. Otras guías clínicas, como la de la sociedad de enfermedades infecciosas y de neumología americanas indican que el tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible, una vez que el diagnóstico sea considerado probable²⁷. En España, la recomendación es administrar la primera dosis de antibiótico en urgencias, antes de que el paciente sea trasladado a una planta de hospitalización²³.

En cuanto al paso de la vía i.v a la vía oral, siempre que se disponga de antibióticos potentes y con una elevada biodisponibilidad p.o, debería realizarse en cuanto el paciente pudiera comer y beber sin problema. Los primeros estudios realizados al respecto establecieron los criterios que debían reunir los pacientes para poder llevar a cabo la terapia secuencial (ausencia de fiebre y constantes vitales normales- tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria-correcta ingesta oral y estado mental normal); estudios posteriores, revelaron que estos criterios podían ser aún más flexibles e, incluso, que se podía realizar el cambio de vía i.v a vía oral al cabo de un tiempo preestablecido de manera general, sin tener en cuenta los aspectos clínicos. El cambio a la vía oral se puede realizar con el mismo principio activo utilizado para la terapia intravenosa, en caso de que esté disponible, o con otro principio activo siempre que sea de la misma clase²⁷.

La guía conjunta de la sociedad americana de enfermedades infecciosas y la sociedad americana de neumología²⁷ recomiendan el paso de la vía i.v a la vo cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, haya mejorado clínicamente, sea capaz de ingerir p.o, y no tenga ninguna alteración en el tracto gastrointestinal.

El último aspecto a tener en cuenta en el tratamiento antibiótico de la NAC es la duración del mismo. La mayoría de guías recomiendan una duración mínima del tratamiento de 5 días (Nivel I de evidencia), y como criterios para la suspensión del tratamiento: ausencia de fiebre durante 48-72 h, y no más de un signo de inestabilidad clínica asociado a la NAC (Nivel II de evidencia)²⁷. Recomiendan prolongar la duración del tratamiento cuando la terapia antibiótica empírica inicial no sea activa frente al agente patógeno finalmente aislado, o cuando se complique la infección por causas extrapulmonares, como endocarditis o meningitis (nivel III de evidencia)²⁷. Los pacientes con neumonía por *S. aureus* no son candidatos al tratamiento antibiótico de corta duración, y pueden precisar terapias más prolongadas debido al riesgo de complicaciones como endocarditis e infecciones profundas²⁷.

La respuesta adecuada al tratamiento supone alcanzar la estabilidad clínica a los 3-4 días del tratamiento antibiótico. Una respuesta inadecuada puede dar lugar a distintos cuadros clínicos. La forma más grave cursa con un deterioro clínico notable, en general en las 72 h iniciales. La falta de respuesta también puede manifestarse por la persistencia de signos y síntomas de infección sin alcanzar estabilidad clínica. En torno a un 10-15% de los pacientes hospitalizados pueden desarrollar una NAC que no responde al tratamiento antibiótico empírico inicial. Los microorganismos y las etiologías no infecciosas más frecuentemente responsables de la falta de respuesta se muestran en la tabla 4²³:

Tabla 4. Causas de falta de respuesta al tratamiento en la NAC

Infecciosas Microorganismos resistentes <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Microorganismos infrecuentes <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Anaerobios <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia spp</i> Hongos <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Hantavirus</i>
No infecciosas Neoplasia Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Eosinofilia pulmonar Distrés respiratorio del adulto Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa Vasculitis

Las causas infecciosas son más frecuentes en la NAC que no responde en las primeras 72 h, y puede ser por tratamiento inadecuado inicial, resistencias o microorganismos inusuales, tal y como muestra la tabla 4.

La actuación clínica ante un paciente que no responde incluye una reevaluación completa con estudios microbiológicos y de imagen para descartar otros diagnósticos alternativos.

Las recomendaciones terapéuticas ante la falta de respuesta surgen de los microorganismos más frecuentemente encontrados y no hay estudios aleatorizados que las sustenten. Se recomienda ampliar el espectro microbiológico de la pauta antibiótica inicial y ajustar

posteriormente cuando se reciben los resultados de los estudios microbiológicos. Las terapias combinadas proporcionan un espectro más amplio: betalactámico antipseudomonas (cefepime, meropenem, imipenem, piperacilina-tazobactam) más fluorquinolonas y valorar un macrólido (azitromicina o claritromicina). Si es un anciano institucionalizado o si hubo exposición previa a antibióticos o colonización con *S. aureus*, incluir vancomicina o linezolid hasta descartar SARM. En pacientes con EPOC grave, inmunodeprimidos y/o toma de corticoides sistémicos como factores de riesgo de *Aspergillus spp.*, iniciar tratamiento antifúngico hasta descartarse este microorganismo.

1.2.4.2.1.2 NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Es aquella que se desarrolla al menos 48h después del ingreso hospitalario o hasta diez días tras el alta hospitalaria^{24,42}. Se estima que afecta en torno a un 0,5%-1% de los pacientes ingresados⁴³. Es más frecuente en pacientes de cuidados intensivos sometidos a ventilación mecánica⁴². En base al momento de aparición se distingue entre:

Neumonía nosocomial (NN) “de inicio precoz”: ocurre en las primeras 96 h de estancia hospitalaria⁴².

Neumonía nosocomial (NN) “de inicio tardío”: ocurre después de 96 h de estancia hospitalaria⁴².

Por otro lado, se denomina neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) al subgrupo de NN que inciden en pacientes con vía aérea artificial. Ésta puede llegar a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la UCI⁴², y también puede dividirse en NAV de rápida aparición, que ocurre durante los primeros cuatro días de ventilación mecánica y NAV de aparición tardía, que aparece después de más de cinco días de iniciar la ventilación mecánica⁴³.

La NN es la segunda infección nosocomial más frecuente, mientras que la NAV es la infección nosocomial más frecuente en la UCI, donde alcanza una incidencia de 7,6 casos por mil días de ventilación mecánica⁴².

La patogénesis de la NN es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior⁴². El origen de los agentes causales de la infección puede ser exógeno o endógeno. En el primer caso proceden del entorno (inhalación de aerosoles infectados, nebulizadores, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios, manos e indumentaria del personal sanitario). En el segundo caso los agentes causales proceden de la microbiota bacteriana del enfermo, ya sea la suya habitual, en cuyo caso hablamos de microbiota primaria, o de la secundaria, constituida por microorganismos hospitalarios⁴². Existen además, ciertas situaciones clínicas que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de NN, tal es el caso de las estancias hospitalarias prolongadas, enfermedades del SNC, uso de sedantes, edad avanzada, la uremia, el uso prolongado o inapropiado de antibióticos, los hábitos tóxicos (alcoholismo, tabaquismo), presencia de enfermedades crónicas (EPOC, diabetes mellitus), neoplasias hematológicas o tratamiento con quimioterapia, fallo respiratorio, nutrición enteral, coma, cirugía mayor, malnutrición, fracaso multiorgánico, etc...

La importancia de conocer el agente etiológico radica en seleccionar el tratamiento antibiótico más adecuado frente al mismo. En general, podemos decir que en la NN de inicio precoz y la NAV de rápida aparición los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, mientras que en la NN de inicio tardío y la NAV de aparición tardía existe mayor incidencia de bacilos gramnegativos y gérmenes multirresistentes^{42,43}. Si bien existen otros factores que pueden condicionar la aparición de microorganismos multirresistentes durante los primeros días; en este sentido *P. aeruginosa* se relaciona especialmente con la presencia de EPOC y el uso de antibióticos previos, mientras que SARM comparte, además de estos factores, la corticoterapia previa⁴².

Sin embargo, aunque esta aproximación es válida de manera general, la distribución de microorganismos causales de NN es variable según el centro, región e incluso dentro de las distintas unidades hospitalarias de un mismo centro, tal y como se muestra en la tabla 5:

Tabla 5. Distribución de los microorganismos más frecuentes causantes de NN según distintos estudios

Microorganismos	Sopena et al. (2005) N%	Barreiro et al. (2005) N%	Koulenti et al. (2009) N%	Esperatti et al. (2010) N%
<i>P.aeruginosa</i>	7(4,2%)	2(3%)	17(13,4%)	58(18,4%)
Enterobacteriaceae	8(5%)	4(6%)	16(12,6%)	61(19,3%)
<i>L.pneumophila</i>	7(4,2%)	–	–	–
<i>S.pneumoniae</i>	16(10%)	7(10%)	7(5,5%)	8(2,5%)
<i>S.aureus</i>	4(3%)	1(1%)	37(29,1%)	58(18,4%)
<i>Aspergillus spp</i>	–	–	–	8(2,5%)
Otros	14(8,6%)		28(22,1%)	30(9,5%)
Desconocido	107(65%)	53(80%)	22(17,3%)	124(39%)

Como se puede apreciar, son muchos los casos en los que no se llega a aislar el agente etiológico, aunque variables de unos estudios a otros. La incidencia de aislamientos de *S. aureus* aumenta de manera importante en los estudios más recientes, siendo *P. aeruginosa*, *S. aureus* y las enterobacterias los patógenos aislados con más frecuencia, lo que coincide con los resultados obtenidos en otros estudios según la guía clínica británica para la NN⁴³. Las infecciones polimicrobianas son frecuentes en la NAV, ocurriendo hasta en un 60% de los casos según algunos estudios⁴³.

En algunos estudios se ha observado un aumento de la frecuencia de NN “de inicio precoz” causada por patógenos resistentes, lo que ha dado lugar a la introducción de otro concepto: la neumonía asociada al cuidado de la salud (HCAP), en la que están implicados patógenos asociados con ingresos previos o antibioticoterapia previa⁴³.

La obtención de una muestra respiratoria para su posterior investigación microbiológica en la NN es una práctica habitual en el diagnóstico de la NAV, y de hecho las muestras deben ser recogidas lo antes posible, pero la validez de dicho diagnóstico está cuestionada si se basa únicamente en los datos microbiológicos⁴².

La investigación microbiológica incluye el análisis cualitativo y cuantitativo de las secreciones respiratorias obtenidas mediante técnicas broncoscópicas o dirigidas, no

broncoscópicas o ciegas, o también por la toma de aspirados traqueales. Las dos primeras se pueden hacer por lavado broncoalveolar (LBA) y catéter protegido (CTT), mientras que la última consiste en la toma directa de secreciones a través del tubo endotraqueal (TE)⁴².

Tanto en el análisis cualitativo como cuantitativo es importante valorar la calidad de las muestras respiratorias (presencia de células escamosas y neutrófilos). La cuantificación de la carga bacteriana no tiene bases científicas documentadas, por lo que puntos de corte por debajo de los recomendados no excluyen la existencia de neumonía, pues dichos puntos únicamente representan probabilidad de neumonía⁴².

En cuanto a los hemocultivos, éstos son en general poco sensibles (<20%), y en NAV alrededor de un 8%⁴². Sin embargo, y pese a que un aislamiento positivo no confirma su origen pulmonar, está indicada su realización en pacientes con sospecha de NAV, ya que tiene implicaciones pronósticas, y los hemocultivos positivos se asocian más frecuentemente a infecciones por SARM⁴².

Al igual que sucede con la NAC, en los pacientes con sospecha de NN, el inicio del tratamiento antibiótico empírico nunca debe ser retrasado a la espera de obtener los resultados microbiológicos. Se debe asegurar, en la medida de lo posible, la elección del tratamiento empírico más apropiado en función de los agentes patógenos más probables, y para ello, es de vital importancia conocer la microbiología propia del hospital y de cada unidad de hospitalización, así como seguir las recomendaciones de las guías clínicas que han sido elaboradas por las sociedades científicas en este campo. En la actualidad, el indicador recomendado en nuestro país para la vigilancia del SARM en los hospitales españoles es la densidad de incidencia de colonización por SARM, calculado como:

$$\text{n}^\circ \text{ de pacientes nuevos con aislamiento de SARM nosocomial} \times 1000 / \text{n}^\circ \text{ de estancias}$$

Las medidas de vigilancia y control implementadas en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” en los últimos años han contribuido al descenso paulatino en la incidencia de SARM, tal y como muestra la tabla 6.

Tabla 6. Vigilancia epidemiológica de SARM en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"

Año	2008	2009	2010	2011
Nuevos pacientes con SARM	78	66	81	49
Estancias aportadas por el Servicio de Admisión	94664	97689	113304	117662
Densidad de incidencia por 1000 estancias	0,8	0,6	0,7	0,4
Estándares (Densidad de incidencia por 1000 estancias)				
Hospital de 200 a 499 camas	0,3	0,3	0,3	0,3
Hospital de 500 o más camas	0,6	0,6	0,6	0,6

La incidencia de SARM en el año 2011, previo a la recogida de datos de esta tesis, descendió notablemente con respecto al periodo anterior, situándose la densidad de incidencia de SARM en el rango que corresponde a los estándares de hospitales de nuestro tamaño⁴⁴.

El retraso en la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado para la NN grave se acompaña de un peor pronóstico, además de una prolongación de la estancia hospitalaria y, por tanto, de un incremento en los costes⁴⁵. Además, la correcta elección del tratamiento antibiótico, no sólo se refiere a la selección del agente antimicrobiano más apropiado en cada caso en función de la etiología, sino también a su utilización apropiada en cuanto a dosis y vía de administración⁴².

La Normativa SEPAR⁴², siguiendo la misma línea que las recomendaciones de las guías de la sociedad americana torácica⁴⁶, considera que los dos principales factores que determinan el agente etiológico más probable, y, por ende, el tratamiento empírico más adecuado en la NN son, en primer lugar, el tiempo que lleva el paciente ingresado en el hospital, que

permite clasificar a la NN en dos grupos: “de inicio precoz” y “de inicio tardío”, tal y como se señalaba anteriormente. Y en segundo lugar, la presencia de factores de riesgo para infección por microorganismos potencialmente resistentes, como son la antibioticoterapia en los últimos 90 días, ingresos de 5 días o más en los 90 días previos, frecuencia elevada de resistencias antibióticas en la comunidad o en la unidad hospitalaria, residencia en un centro de cuidados crónicos, tratamiento intravenoso domiciliario, diálisis crónica en los últimos 30 días, curas de heridas domiciliarias, miembro de la familia afecto de un patógeno multirresistente o enfermedad inmunosupresora y/o tratamiento inmunosupresor. Además, existen factores de riesgo específicos para cada uno de los patógenos multirresistentes más frecuentes, dichos factores se detallan en la tabla 7.

Tabla 7 Factores de riesgo específicos para los patógenos multirresistentes más frecuentes en la NN.

Microorganismo	Factores de riesgo
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Estancia prolongada en UCI, corticoterapia, tratamiento antibiótico previo, enfermedad pulmonar estructural
<i>Staphylococcus aureus</i>	Coma, traumatismo craneoencefálico, diabetes mellitus, insuficiencia renal
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Uso previo de antibióticos en los últimos tres meses, contacto con niños con infecciones respiratorias
<i>Legionella spp</i>	Tratamiento con altas dosis de corticoides, neoplasias (sobre todo hematológicas)
Anaerobios	Cirugía abdominal reciente, aspiración presenciada

Así, en pacientes con NN “de inicio precoz” y sin factores de riesgo para la presencia de microorganismos resistentes, el tratamiento empírico recomendado sería monoterapia con ceftriaxona o levofloxacino, para cubrir patógenos de origen comunitario y con baja probabilidad de multirresistencias⁴² (nivel de evidencia A-3 según sistema Grade)³⁵.

Por el contrario, los pacientes con NN “de inicio tardío” o con presencia de factores de riesgo para gérmenes resistentes, deben recibir tratamiento empírico inicial de amplio espectro, y en combinación, para garantizar la cobertura de la mayoría de microorganismos

causales en este grupo de enfermos, como cefalosporina antipseudomonas (ceftazidima o cefepima) o carbapenem (imipenem o meropenem) o β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa (piperacilina-tazobactam) + fluorquinolona antipseudomonas (ciprofloxacino, levofloxacino) o aminoglucosido (amikacina) (nivel de evidencia A-2). Si, además, existe endemia de SARM, se añadirá al tratamiento linezolid o vancomicina (nivel de evidencia A-3). El uso del tratamiento combinado tiene como objetivos buscar la sinergia entre diferentes grupos de antibióticos, ampliar el espectro para asegurar un tratamiento apropiado contra microorganismos gramnegativos, y evitar el desarrollo de resistencias⁴².

En la tabla 8 se indican las dosis e intervalos recomendados por la normativa SEPAR para los principales antibióticos recomendados en el tratamiento de la NN.

Tabla 8 Dosis e intervalos recomendados por la normativa SEPAR de los principales antibióticos recomendados en la NN

Antibiótico	Dosis	Intervalo	Tiempo de perfusión
Ceftriaxona	1g	12h	½-1h
Levofloxacino	500mg	12h los 3 primeros días 24h a partir del tercer día	
Ceftazidima	2g	8h	2-3h
Cefepima	2g	8h	2-3h
Imipenem	500mg	6h	1h
Meropenem	500mg-1g	6-8h	2-3h
Piperacilina/Tazobactam	4/0,5g	6h	2-3h
Ciprofloxacino	400mg	8h	½ h
Amikacina	15mg/kg	23h (Ajustar la dosis según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos)	½-1h
Vancomicina	1g	8-12h (Inicial esta dosis con 24h y después ajustar según parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos)	1-3h
Linezolid	600mg	12h	1h

La guía británica recomienda, como tratamiento empírico inicial en pacientes con NN de inicio precoz que no hayan recibido antibioticoterapia previa y que no presenten otros factores de riesgo para infecciones por gérmenes multirresistentes, amoxicilina-clavulánico o cefuroxima. En pacientes con NN de inicio precoz pero con factores de riesgo, como antibioticoterapia previa, para infecciones por gérmenes resistentes, se recomienda una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona), una fluorquinolona o piperacilina-tazobactam⁴³. Siempre que sea posible se recomienda el tratamiento con monoterapia⁴³.

En el año 2004, un conjunto de grupos de trabajo de diversas sociedades científicas españolas (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Sociedad Española de Patología de Aparato Respiratorio y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) elaboraron un documento de consenso para el tratamiento de la Neumonía Intrahospitalaria grave⁴⁵, en este documento se clasifica a los pacientes con NN grave en dos grupos, que permiten guiar el tratamiento antibiótico empírico en base a los posibles agentes causales más frecuentes. Dichos grupos son, en primer lugar, los pacientes sin factores de riesgo para colonización por patógenos multirresistentes y con hospitalización previa inferior a 5 días, que es producida mayoritariamente por flora endógena primaria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* sensible a meticilina –SASM- y enterobacterias tipo *E. coli*, *K. pneumoniae* o *Enterobacter spp*). La presencia de SARM en este grupo de pacientes es excepcional, y habría que tenerla en cuenta únicamente en pacientes seleccionados con ingresos hospitalarios recientes o procedentes de centros de crónicos. El segundo grupo corresponde a los pacientes con hospitalización previa igual o superior a 5 días o con factores de riesgo. La NN grave es una entidad que, por su complejidad y elevada mortalidad, requiere ingreso en la UCI para su control y tratamiento, y la mayoría están asociadas a ventilación mecánica. En el primer grupo de pacientes sin factores de riesgo, el tratamiento recomendado por esta guía es monoterapia con amoxicilina-clavulánico, o cefuroxima, o una cefalosporina de tercera generación sin actividad frente a *P. aeruginosa*. La terapia combinada no parece necesaria en este grupo de pacientes. La decisión del régimen antibiótico de elección debe tener en cuenta la progresiva aparición de resistencias a diferentes fármacos en nuestro entorno. El uso de fluorquinolonas se reserva para aquellos pacientes que presenten reacciones adversas

a los betalactámicos. La asociación de aztreonam + glucopéptidos ofrece también una adecuada cobertura empírica en este grupo de pacientes y se recomienda como tratamiento alternativo. En el segundo grupo, pacientes con factores de riesgo para la colonización por patógenos multirresistentes, la pauta recomendada con más frecuencia es la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido. La terapia combinada extiende el espectro de actividad, lo que es particularmente importante en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta que hasta un 60% de las NAV son polimicrobianas⁴³, para reducir al máximo la posibilidad de un tratamiento empírico inapropiado. En las unidades con una elevada prevalencia de SARM, y sobre todo si el paciente ha recibido previamente betalactámicos, debería asociarse al tratamiento un glucopéptido o linezolid, este último con ciertas reservas dada la limitada evidencia científica existente hasta el momento de la publicación de esta guía⁴⁵.

Existen, no obstante, muchas limitaciones en la evidencia científica disponible que permitan sustentar las recomendaciones expuestas anteriormente. Existen muy pocos estudios que hayan comparado más de dos opciones terapéuticas, y muy pocos tienen potencia suficiente para demostrar la superioridad de un régimen terapéutico sobre otro⁴³.

Algunos autores recomiendan no utilizar las fluorquinolonas como primera opción de tratamiento en la NN de inicio precoz o sin factores de riesgo para patógenos resistentes⁴⁷, dado que, en varios estudios, se ha visto que su uso en primera línea y durante un tiempo prolongado, constituye un factor de riesgo para el desarrollo posterior de infecciones por gérmenes multirresistentes^{48,49}.

En cuanto a la duración del tratamiento, cabe destacar que las recomendaciones actuales tienden a acortar la duración del mismo, en base a estudios clínicos con respecto a la clásica recomendación de un mínimo de 7 a 10 días para NN “de inicio precoz”, y de 21 días para las NN “de inicio tardío” o con sospecha de gérmenes multirresistentes. Las recomendaciones actuales indican limitar el tratamiento a 7-10 días en las NN “precoces”, y alargar el tratamiento a un mínimo de 14 días en caso de NN “tardías”, sobre todo las provocadas por bacterias multirresistentes, tanto gramnegativas (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) como grampositivas (SARM)⁴².

Una vez que se disponga de los resultados microbiológicos, se recomienda modificar el tratamiento adecuadamente, en caso de que se aíslen patógenos resistentes al tratamiento empírico, o bien cambiar a antibióticos de espectro más reducido o incluso retirar antibióticos en caso de que los patógenos sean sensibles o que no se aíslen, esta estrategia se conoce en la práctica clínica como terapia de desescalamiento o de reducción, y se ha observado en algunos estudios que esta estrategia consigue reducir el uso de antibióticos, sin un incremento significativo en la tasa de recurrencias o en la mortalidad⁴².

La pauta antimicrobiana no debe cambiarse durante las primeras 48-72 h, pues en este periodo es cuando comienza la mejoría clínica. Se estima que en torno a un 20-60% de las NN no responden al tratamiento empírico inicial, siendo las causas de falta de respuesta variables, incluyendo la resistencia a antibióticos, la elección del tratamiento inapropiado o el empleo de dosis o niveles bajos de antibióticos⁴². El agente causal puede ser resistente al antibiótico utilizado, adquirir resistencia durante el tratamiento o ser difícil de erradicar. Los patógenos más frecuentemente asociados a falta de respuesta y mal pronósticos son bacilos gramnegativos (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter sp.* y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEA) y SARM. También hay patógenos poco habituales que quedan fuera del espectro del tratamiento empírico inicial, como *Mycobacterium tuberculosis*, hongos o virus respiratorios⁴².

En caso de que el paciente no responda al tratamiento empírico, es fundamental obtener muestras respiratorias para cultivo, así como hemocultivos. En pacientes con deterioro rápido o que no responden al tratamiento inicial puede ampliarse la cobertura antimicrobiana hasta conocer los resultados microbiológicos. Si se aíslan patógenos resistentes o inhabituales, debe modificarse el tratamiento antibiótico, y si no se aíslan dichos patógenos debe considerarse otros procesos infecciosos o no infecciosos⁴².

Las infecciones causadas por *P. aeruginosa* están asociadas con una mayor incidencia de fracasos en el tratamiento empírico inicial⁴³. La evidencia científica disponible no permite señalar cuál es la terapia óptima en estos casos, pero las recomendaciones de algunas guías clínicas incluyen ceftazidima, ciprofloxacino, meropenem o piperacilina-tazobactam⁴³. En otras guías se recomienda la utilización de una combinación de antibióticos con efecto

sinérgico, preferentemente un betalactámico anti-*Pseudomonas* de amplio espectro (cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem) con un aminoglucósido, o en su defecto con ciprofloxacino⁴⁵.

En cuanto a la NN por SARM, las guías clínicas más recientes señalan que, en base a la evidencia científica disponible, el tratamiento recomendado sería linezolid o un glucopéptido, sin que se pueda establecer con claridad la superioridad de uno frente a otro⁴³. Si bien, algunos autores coinciden en señalar que, dado el potencial nefrotóxico de la vancomicina, en pacientes con insuficiencia renal o cuando se administra la vancomicina de manera concomitante con otros agentes nefrotóxicos (como los aminoglucósidos) que pueden potenciar el efecto nefrotóxico de la vancomicina, el linezolid debería preferirse sobre la vancomicina, así como en pacientes que no responden o no toleran la vancomicina^{47,50}.

En España, miembros representantes de varias sociedades científicas (Sociedad Española de Quimioterapia-SEQ-Medicina Interna-SEMI-Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias-SEMICYUC-Asociación Española de Cirujanos-AEC-y de Hematología y Hemoterapia-AEHH-) consideraron necesario elaborar una guía que abordara el tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹, en base a los cambios producidos en torno a ella en la última década. Esos cambios se refieren al incremento en la frecuencia de las infecciones comunitarias producidas por SARM, la mejor comprensión de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) que rigen la eficacia de los antimicrobianos, la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras clínicas, la aparición de evidencia científica de la pérdida de eficacia de vancomicina frente a SARM cuando la CMI es ≥ 1 mg/mL y por último, la introducción en la terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina). Si bien esta guía se publicó en el año 2008, y es anterior a las recomendaciones de la Normativa SEPAR en torno a la NN, que se publicaron en el año 2011. En ella se recomienda el empleo de linezolid, para el tratamiento de la neumonía producida por SARM, con independencia del valor de la CMI de vancomicina. Sólo en el caso de infección de gravedad moderada en un paciente joven y sin inmunodepresión ni comorbilidad

importante, puede considerarse el tratamiento inicial con vancomicina si la CMI de ésta es \leq 1 mg/L.

Las guías clínicas acerca de la NN no establecen ningún momento óptimo para el paso de vía i.v a vía oral, por lo que la decisión deberá realizarse caso a caso, en base a la respuesta clínica al tratamiento y al estado del paciente⁴³.

Además de las dos entidades de neumonía que hemos señalado hasta ahora en base a su etiología, NAC y neumonía nosocomial, ya se comentaba en párrafos anteriores que, en algunos países como Estados Unidos, se ha dado cabida recientemente a una tercera entidad llamada *Health Care Associated Pneumonia (HCAP)*, que podría traducirse como “neumonía asociada al cuidado de la salud”, y que hace referencia a la contraída por aquellos pacientes que viven en centros sociosanitarios o de larga estancia, o por aquellos pacientes que mantienen un estrecho contacto con centros de salud (centros de diálisis, hospitales de día, etc...). Las recomendaciones para estos pacientes deberían ser diferentes, pues presentan un mayor riesgo de contraer infecciones nosocomiales o por patógenos resistentes a los antibióticos clásicos. Varios estudios recientes han cuestionado, sin embargo, si la HCAP debería ser considerada una forma de NAC o una neumonía nosocomial, pero el interés en esta tercera entidad parece ser únicamente de los americanos, y las guías europeas sostienen que estos pacientes deben ser tratados siguiendo las mismas recomendaciones establecidas para la NAC³⁰. El panel de expertos de la “Guía Multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la NAC” decidió no incluir el concepto americano de HCAP, y englobar a todas las NAC en su conjunto, sin hacer distinciones. Sin embargo, en un porcentaje pequeño de pacientes con NAC, ésta puede ser causada por *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o *S. aureus*. Un porcentaje (aún no bien delimitado) de estos microorganismos puede presentar resistencias a los antibióticos con los que se tratan habitualmente: *P. aeruginosa* multirresistente, enterobacterias productoras de beta-lactamasas y *S. aureus* meticilin-resistentes. Un estudio reciente propone la utilización de un *score* de riesgo para este tipo de microorganismos en la NAC. Este *score* incluye principalmente las comorbilidades, la hospitalización previa de más de 2 días en los 3 meses previos y el proceder de una institución extrahospitalaria sanitaria, y

podría ayudar a sospechar de forma más predictiva los microorganismos resistentes que hemos señalado²³.

1.2.4.2.2 INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS: GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Bajo el término "infecciones de piel y partes blandas" (IPPB) se engloban todas las infecciones que afectan a la piel, anejos cutáneos, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo estriado, aunque es un anglicismo (*soft tissue infections*) no del todo acertado ya que, en realidad, también son blandas otras partes del organismo (ganglios, vísceras, etc.) y sería preferible hablar de "infecciones de tejidos superficiales". Constituyen, junto con las infecciones de las vías respiratorias, las infecciones más frecuentes en clínica humana⁵².

Desde un punto de vista etiológico, las IPPB son habitualmente bacterianas y en múltiples ocasiones polimicrobianas. Pueden estar producidas por una amplia variedad de microorganismos que forman parte de la microbiotaflora de la piel y de las mucosas (especialmente mucosa oral, gastrointestinal y genitourinaria) o bien proceder del medio ambiente. Estos microorganismos penetran en el organismo a través de soluciones de continuidad en la piel o las mucosas, secundariamente a la producción de una herida traumática, de una quemadura o de una mordedura (origen exógeno), como complicación de una cirugía (origen endógeno) o bien pueden producirse desde un foco de infección distante a través de la sangre (diseminación hematológica).

Las bacterias que con mayor frecuencia participan son las siguientes: *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes* y, en menor proporción, estreptococos de los grupos B, C y G), enterobacterias y microorganismos anaerobios (*Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Clostridium spp.*)⁵².

S. aureus es el patógeno más prevalente en la mayoría de estas infecciones y su tratamiento se ha complicado como consecuencia del aumento de cepas resistentes a la meticilina, que a su vez también lo son a todos los betalactámicos y a menudo a otros antibióticos como los macrólidos, las fluorquinolonas, las lincosamidas y los aminoglucósidos. Como factores de riesgo de colonización por SARM se han identificado, entre otros: la antibiotiocoterapia reciente, el ingreso en centros con alta prevalencia de este microorganismo ($\geq 15\%$) y la

infección reciente por el mismo⁵². Es de destacar la existencia desde hace ya algunos años de cepas de SARM de origen comunitario que, al igual que ocurría con la NAC, son capaces de producir infecciones necrosantes, en este caso de piel y partes blandas. Estas cepas se caracterizan por poseer, en aproximadamente el 80% de los casos, un elemento génico móvil de pequeño tamaño denominado *SCCmec* de tipo IV ó V, que contiene el gen *mecA* implicado en la resistencia a la meticilina, pero a diferencia del *SCCmec* de tipo II, predominante en las cepas nosocomiales, no codifica resistencia a otros antibióticos. Con frecuencia, estas cepas producen la leucocidina Panton-Valentine, involucrada en la patogenia de las infecciones necrosantes^{52,53}. También habría que considerar al hablar de infecciones nosocomiales a los denominados “Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*” o VISA, y a los SARM con resistencia de alto grado a la vancomicina⁵².

El espectro de este tipo de infecciones abarca desde procesos leves hasta cuadros graves con gran afectación sistémica que precisan de una intervención inmediata. Resulta enormemente difícil clasificar las IPPB, debido a la multitud de términos y entidades que abarcan y a la ausencia de definiciones claras para algunos síndromes.

En función del momento de aparición y de su evolución, estas infecciones pueden ser agudas o crónicas. Las infecciones agudas se producen por un daño externo sobre la piel intacta, como en la infección de la herida quirúrgica, en la infección de una herida traumática, una quemadura o una mordedura. Las infecciones crónicas están favorecidas por determinados factores del huésped, como el déficit de perfusión, la presión mantenida de la piel sobre prominencias óseas, o enfermedades metabólicas como la diabetes. Es el caso de las úlceras vasculares, de las úlceras por presión o de la infección del pie diabético, estas infecciones suelen ser polimicrobianas, con participación de bacterias aerobias y anaerobias.

La guía de terapéutica antimicrobiana²⁵ establece hasta 15 entidades clínicas distintas: impétigo, foliculitis, forúnculo, intertrigo, hidrosadenitis, paroniquia, onicomycosis, herida por punción en la planta del pie, abscesos subcutáneos, bursitis, celulitis (erisipela y linfangitis), celulitis, fascitis y miositis necrosantes, etc...recomendando el tratamiento con linezolid en aquellos casos de celulitis, con enfermedad subyacente o sin ella, cuando la prevalencia de SARM sea $\geq 10\%$, y en todos los casos de celulitis, fascitis y miositis necrosante, en las que se recomienda el tratamiento con antibioticoterapia de amplio

espectro, como piperacilina-tazobactam o meropenem asociados a linezolid, clindamicina o daptomicina.

La guía de consenso para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Asociación Española de Cirujanos (AEC)⁵², las clasifica de una manera general en los siguientes grupos:

- IPPB Primarias
 - Sin necrosis
 - Impétigo.
 - Erisipela.
 - Celulitis.
 - Piomiositis.
 - Con necrosis
 - Celulitis necrosante: la necrosis afecta predominantemente a la piel y al tejido celular subcutáneo, sin alcanzar la fascia muscular o profunda.
 - Fascitis necrosante: la necrosis afecta sobre todo a la fascia muscular.
 - Mionecrosis: la necrosis afecta a la masa muscular.
- IPPB Secundarias a lesiones previas
 - Mordeduras
 - Infección de la herida quirúrgica
 - Infección incisional superficial: la infección se asienta en la región más superficial de la herida quirúrgica (piel y tejido celular subcutáneo).
 - Infección incisional profunda: la infección se asienta en capas más profundas (aponeurosis y músculo).
 - Infección en compartimentos u órganos más profundos (cavidad abdominal, articulaciones u órganos sólidos).
 - Infecciones en el pie del diabético
 - Infección de las úlceras por presión

El diagnóstico clínico es el más inmediato en este tipo de infecciones, algunas de las cuales se reconocen con relativa facilidad debido a su peculiar expresividad. El diagnóstico microbiológico debe iniciarse a la vez que el clínico, a partir de muestras tomadas de la lesión y de los hemocultivos. Las muestras obtenidas mediante punción-aspiración o biopsia son preferibles a los frotis superficiales realizados con torundas o hisopos. En las úlceras crónicas, como las del pie del diabético, es útil el legrado del fondo, previa limpieza con solución salina fisiológica, para reducir la microflora colonizante. En la celulitis la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) tiene un rendimiento diagnóstico bajo (20%), que aumenta si se realiza en el borde eritematoso de la lesión o en el punto de máxima inflamación. En algunos casos, un frotis nasal puede identificar a portadores de SARM y ayudar en la elección del tratamiento antibiótico empírico inicial⁵².

Las muestras se procesan para tinción de Gram, u otras en situaciones específicas, y cultivos en medios aerobios y anaerobios. La abundancia de neutrófilos en el estudio de la muestra sugiere infección piógena, aunque en la gangrena gaseosa pueden ser escasos, por la destrucción que producen las toxinas de *Clostridium perfringes*. Los hemocultivos deben realizarse siempre que exista fiebre, escalofríos o linfangitis⁵².

En la tabla 9 se muestran las principales IPPB primarias sin necrosis, los agentes etiológicos implicados con más frecuencia en cada una de ellas, así como el tratamiento antimicrobiano empírico recomendado en primera elección junto a otras alternativas de tratamiento.

Tabla 9. Agente causal y tratamiento antimicrobiano empírico de las IPPB primarias sin necrosis, según la guía de consenso de la SEQ, SEMI y AEC

Infección	Agente causal	Tratamiento primera elección	Tratamiento alternativo
Impétigo	<i>S.aureus</i> Estreptococos β -hemolíticos del grupo A	Tópico: Mupirocina Vía oral: Cloxacilina, cefalexina	Tópico: Ácido fusídico Vía oral: Amoxicilina-Clavulánico, clindamicina
Erisipela	Estreptococos β-hemolíticos del grupo A Estreptococos de los grupos C y G	Penicilina vo/iv Amoxicilina vo/iv	Clindamicina vo/iv Amoxicilina-clavulánico vo/iv*

Tabla 9. Continuación

Infección	Agente causal	Tratamiento primera elección	Tratamiento alternativo
Celulitis	Estreptococos β-hemolíticos, grupos A y B Estreptococos de los grupos C y G <i>S. aureus</i> <i>Otros</i> **	Cloxacilina vo/iv Cefalexina vo Cefazolina iv Linezolid*** vo/iv	Clindamicina vo/iv Levofloxacin vo/iv Moxifloxacin vo [Vancomicina iv, teicoplanina iv/im, clindamicina iv o cotrimoxazol iv]***
Piomiositis	<i>S. aureus</i>	Cloxacilina iv/vo Cefazolina iv Linezolid vo/iv^φ	Amoxicilina-clavulánico iv/vo Vancomicina ^φ Teicoplanina ^φ

*En caso de diagnóstico diferencial dudoso con celulitis estafilocócica

**Otros microorganismos pueden producirla en función de ciertos factores de riesgo, como *Vibrio vulnificus* y *Mycobacterium marinum* en heridas expuestas al agua salada; *Aeromonas hydrophila* y *Pseudomonas aeruginosa* en heridas expuestas al agua dulce; *Pasteurella multocida* y *Eikenella corrodens* en caso de mordedura de animales y humanas, respectivamente; y *Erysipelotrix rhusiopathiae* en heridas producidas al manipular carne o pescado.

***Riesgo de colonización por SARM o infección grave

^φ Riesgo de colonización por SARM

La tabla 9 muestra el lugar que ocuparía en la terapéutica el linezolid, para el tratamiento de las IPPB sin necrosis graves y/o en las que exista sospecha de colonización por SARM, como algunos casos de celulitis y de piomiositis. En esta guía se recomienda linezolid como primera opción terapéutica frente a los glucopéptidos, en base a dos estudios prospectivos y aleatorizados sobre IPPB producidas por SARM, en los que el linezolid obtuvo resultados microbiológicos y clínicos superiores a la vancomicina^{54,55}. El tratamiento debe mantenerse durante 5 a 10 días en casos de celulitis no complicada, y 14 a 21 días en las formas graves o extensas.

En la tabla 10 se presentan las principales IPPB primarias con necrosis, los agentes etiológicos implicados con más frecuencia en cada una de ellas, así como el tratamiento antimicrobiano empírico recomendado en primera elección junto a otras alternativas de tratamiento.

Tabla 10. Agente etiológico y tratamiento empírico recomendado para las IPPB necrosantes primarias según la guía de consenso de la SEQ, SEMI y AEC

Infección	Agente causal	Tratamiento primera elección	Tratamiento alternativo
Celulitis necrosante	Polimicrobiana y mixta (aerobios y anaerobios) Enterobacterias Cocos grampositivos <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i>	Piperacilina-Tazobactam o Imipenem, meropenem o ertapenem o Cefalosporina de 3ª o 4ª generación + metronidazol ± Linezolid /glucopeptido*	Aztreonam o Ciprofloxacino o Levofloxacino o Amikacina + Metronidazol ± Linezolid /glucopeptido* o Tigeciclina
Gangrena sinérgica de Meleney	Estreptococos no hemolíticos microaerófilos <i>S.aureus</i> Bacilos gramnegativos		
Fascitis necrosante	Tipo I Polimicrobiana Anaerobios: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> Tipo II <i>S.pyogenes</i> (<i>S.aureus</i>)		
Gangrena no clostridiana	<i>S.pyogenes</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>S.aureus</i> Bacilos gramnegativos		
Gangrena clostridiana o gaseosa	<i>Clostridium perfringes</i>	Penicilina+Clindamicina	Clindamicina

*Riesgo de colonización por SARM

En las IPPB necrosantes primarias la antibioticoterapia inicial empírica deberá administrarse de manera precoz y por vía i.v. En las celulitis y las fascitis necrosantes, por la naturaleza polimicrobiana de la mayoría de estas infecciones y la dificultad inicial para distinguir unos cuadros de otros, el antibiótico utilizado ha de ser de amplio espectro, para dar cobertura a cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios. El tratamiento recomendado puede ser monoterapia con piperacilina-tazobactam o un carbapenémico

(ertapenem, imipenem o meropenem), o en terapia combinada con cefalosporinas de tercera o cuarta generación asociadas a metronidazol. También se recomienda añadir linezolid o un glucopéptido al tratamiento siempre que exista riesgo de colonización por SARM. En las mionecrosis no clostridianas son de elección antibióticos de amplio espectro activos frente a cualquiera de los posibles agentes causales: *S. pyogenes*, *Bacteroides spp.*, *S. aureus* e incluso bacilos gramnegativos.

Las IPPB secundarias a mordeduras suelen ser de etiología polimicrobiana, con microorganismos procedentes de la flora orofaríngea del animal u hombre que la produce, y en menor medida de flora cutánea de la persona mordida. El tratamiento antibiótico empírico de la infección puede hacerse con amoxicilina-clavulánico p.o o intravenosa. Como alternativa, en los pacientes alérgicos a los betalactámicos puede utilizarse moxifloxacino en monoterapia o levofloxacino asociado a metronidazol, o ciprofloxacino a clindamicina⁵².

La infección de la herida quirúrgica ocupa el segundo lugar entre las infecciones nosocomiales, es la más frecuente en los pacientes quirúrgicos e incrementa la estancia postoperatoria y proporcionalmente los costes hospitalarios. El riesgo de que se produzca depende del estado del paciente, de la duración del procedimiento y del tipo de cirugía (limpia, limpia-contaminada, contaminada o sucia). La etiología de estas infecciones es diferente según el tipo de procedimiento quirúrgico. Si la infección se produce tras una cirugía limpia, suelen ser monomicrobianas, siendo los cocos gram + los agentes etiológicos más frecuentes, y en concreto *Staphylococcus spp.* Las infecciones que se producen tras una cirugía limpia-contaminada, contaminada o sucia, suelen ser polimicrobianas, y los agentes etiológicos más frecuentemente implicados son los bacilos gram -, como *E. coli*, *Enterococcus spp.* o *Bacteroides fragilis*⁵².

El tratamiento de las infecciones superficiales, en pacientes con poca repercusión sistémica y sin comorbilidad, puede ser suficiente con la apertura y limpieza de la incisión⁵².

En el polo opuesto se encuentran las infecciones necrosantes graves, que requieren un desbridamiento quirúrgico amplio y urgente junto a una antibioticoterapia empírica de amplio espectro⁵².

Entre ambos extremos se encuentra un espectro intermedio de infección incisional del que existe poca evidencia sobre su correcto manejo.

En el caso de infección de herida quirúrgica tras una cirugía limpia el tratamiento antibiótico empírico recomendado sería monoterapia con cloxacilina, cefazolina o clindamicina⁵².

El **tratamiento antibiótico empírico frente a SARM con linezolid o vancomicina**, debe considerarse en las siguientes circunstancias⁵²:

- Si existe riesgo de colonización por este microorganismo:
 - Antibioticoterapia reciente
 - Alta prevalencia ($\geq 15\%$) de este microorganismo en el centro o unidad de hospitalización
 - Infección reciente por SARM
- Si la infección puede afectar al resultado de la cirugía o la función del órgano intervenido
- Si el paciente tiene criterios de sepsis grave: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) + hipotensión o “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE) >15

Como en el caso de la celulitis, en esta guía se recomienda el linezolid, por su superioridad clínica y microbiológica sobre la vancomicina, demostrada en dos estudios aleatorizados^{54,55}.

En caso de infección tras cirugía limpia-contaminada, contaminada o sucia, la antibioticoterapia recomendada sería piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, ertapenem o una cefalosporina de 4ª generación asociada a metronidazol. Se añadirá a este tratamiento, linezolid/glucopéptido, en las mismas circunstancias que en el caso de la cirugía limpia⁵².

En la guía clínica para el diagnóstico y manejo de las IPPB de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁵³ el tratamiento recomendado como primera opción terapéutica en el caso de las infecciones necrotizantes de piel, fascia y músculo, en el caso de sospecha de SARM, es vancomicina, y como alternativas recomiendan linezolid, quinupristin/dalfopristin o daptomicina.

Es importante destacar, que el lugar en la terapéutica del linezolid para las IPPB, se restringe a aquellos casos en los que existan factores de riesgo para la colonización por SARM, y comparte lugar en la terapéutica con la vancomicina, sólo en el caso de las IPPB polimicrobianas, como es el caso de las IPPB necrosantes, o la infección de herida quirúrgica tras una cirugía limpia-contaminada, contaminada o sucia. En el caso de las IPPB sin necrosis, y la infección de herida quirúrgica tras cirugía limpia, el linezolid debe ser considerado como primera opción terapéutica, de acuerdo a las guías clínicas, cuando existan factores de riesgo para la colonización por SARM.

1.2.5 EFECTIVIDAD

Tanto en el tratamiento de la neumonía como en el de las IPPB, el linezolid ocupa un lugar en la terapéutica, siempre y cuando existan factores de riesgo que hagan sospechar de una posible colonización por SARM. Sin embargo, este lugar también es compartido, en muchos de los casos, por los antibióticos glucopeptídicos (vancomicina y teicoplanina), lo que ha llevado a realizar numerosos ensayos clínicos hasta la fecha en los que se comparan ambas alternativas terapéuticas.

El grupo de trabajo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicó, en marzo del 2009, un informe de evaluación de Linezolid⁵⁶, en el que se evaluaba la eficacia y seguridad del mismo para las siguientes indicaciones:

Tratamiento empírico en la neumonía grave (NAC o NN) en pacientes con alta sospecha de SARM, como alternativa al tratamiento con glucopéptidos.

Tratamiento dirigido en los siguientes casos:

- Neumonía por SARM o *Staphylococcus* Coagulasa Negativo (SCN) meticilin resistente como alternativa a vancomicina.

- Infecciones graves y profundas de partes blandas producidas por SARM o SCN meticilin resistentes. En caso de infecciones mixtas (Gram + y Gram -) sólo si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles.

-Infecciones producidas por Enterococos resistentes a glucopéptidos, resistentes o sensibilidad disminuida a la penicilina y que exista alergia a β -lactámicos.

-Infecciones producidas por Gram + (estreptococos, estafilococos, etc...) que no responden al tratamiento convencional (tratamiento de rescate) o en los que dicho tratamiento está produciendo alteraciones clínicas o tóxicas importantes (alergias, insuficiencia renal, etc...).

-Como alternativa oral a un tratamiento frente a Gram + de larga evolución que permita alta hospitalaria.

Para estudiar la eficacia de linezolid, se analizaron los resultados de un metaanálisis, publicado en el año 2008¹⁶, en el que se evaluaban 12 ensayos clínicos realizados sobre más de 6000 pacientes. Este metaanálisis concluía que, a pesar de las limitaciones, linezolid parece ser más efectivo que glucopéptidos o β -lactámicos para el tratamiento de las IPPB por Gram +. En pacientes con bacteriemia los datos son limitados. Parece que no existe diferencia entre linezolid y glucopéptidos o β -lactámicos en el tratamiento de la NN. La posibilidad de trombocitopenia, el desarrollo de resistencias y la necesidad de reservar los nuevos antibióticos, son factores importantes que limitarán el uso de linezolid a poblaciones específicas o infecciones que son difíciles de tratar con otros antibióticos.

Las conclusiones del informe de evaluación⁵⁶, señalaban que el linezolid es, al menos tan eficaz como los glucopéptidos, en las indicaciones aprobadas en su ficha técnica, permitiendo la terapia secuencial (paso de vía oral a vía i.v) y la administración en pacientes con insuficiencia renal (IR). Su coste es mayor que el de los glucopéptidos, aunque hay que tener en cuenta que éste podría disminuir si se lleva a cabo terapia secuencial y se reduce la estancia hospitalaria. Debido al problema de aparición de resistencias sólo debería usarse en casos de infecciones donde los glucopéptidos estuvieran contraindicados por resistencia o intolerancia (por alergia, imposibilidad de vía i.v ó IR).

Tras la realización del informe de evaluación reseñado y hasta la fecha, se han publicado algunos metaanálisis nuevos. Beibei et al.¹⁷ incluyen en su metaanálisis nueve ensayos clínicos randomizados, con 2489 pacientes evaluados clínicamente, concluyendo que el linezolid parece más eficaz que la vancomicina en el tratamiento de las IPPB, sin que se observen diferencias de eficacia en la bacteriemia o la neumonía. En otro metaanálisis²¹

realizado sobre cinco estudios que comparaban vancomicina y linezolid, se observó que el linezolid presentaba una mayor probabilidad de alcanzar la erradicación microbiológica en pacientes con infecciones por SARM en IPPB, aunque los resultados clínicos obtenidos en este estudio fueron inconsistentes.

Son también varios los metaanálisis, realizados tras el informe de GENESIS, en los que se evalúa la eficacia del linezolid frente a los glucopéptidos, en el tratamiento de la NN. Walkey et al.¹⁸, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, en el que se incluyen ocho ensayos clínicos controlados y aleatorizados (n= 1641). No se observan diferencias en la eficacia clínica y microbiológica entre los antibióticos glucopeptidicos y el linezolid. El metaanálisis de Kalil et al.²⁰, que incluye 9 ensayos clínicos randomizados y controlados (n=2324), tampoco demuestra superioridad clínica de linezolid, frente a los antibióticos glucopeptídicos, en el tratamiento de la NN. Sin embargo, si se observa un mayor riesgo de trombocitopenia y eventos adversos gastrointestinales con linezolid. Ni vancomicina ni teicoplanina se asocian con un mayor riesgo de disfunción renal que el linezolid.

El último metaanálisis publicado es el de Jinjian Fu et al.¹⁹, publicado en marzo de 2013. En él se incluyen 13 ensayos clínicos (n=3863). El tipo de infección de los pacientes incluidos en el estudio es variable: bacteriemia, IPPB y neumonía. Los resultados de este estudio muestran que el linezolid es ligeramente más efectivo que los glucopéptidos en la población por intención de tratar, y más eficaz en los pacientes clínicamente evaluables y en todos los pacientes microbiológicamente evaluables. Los resultados muestran que es el tratamiento más eficaz en las IPPB, pero no así en la bacteriemia ni en la neumonía.

1.2.6 SEGURIDAD

La información acerca de las reacciones adversas recogida en la ficha técnica del linezolid⁵ se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos pivotaes, en los que más de 2000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas de linezolid hasta un máximo de 28 días.

Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó reacciones adversas. Las notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%), cefalea (2,1%) y candidiasis (principalmente oral-0,8%- y vaginal-1,1%-).

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, notificadas con más frecuencia y que obligaron a interrumpir el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco.

En la tabla 11 se muestran las reacciones adversas observadas con una frecuencia igual o superior al 0,1%.

Tabla 11. Reacciones adversas a linezolid con frecuencia $\geq 0,1\%$

Infecciones e infestaciones Frecuentes: candidiasis (especialmente candidiasis oral y vaginal) o infecciones fúngicas Poco frecuentes: vaginitis Frecuencia no conocida: colitis asociada a los antibióticos, colitis pseudomembranosa.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia Frecuencia no conocida: mielosupresión, pancitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida: anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuencia no conocida: acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes: insomnio

Tabla 11. Continuación

Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: cefalea, disgeusia (gusto metálico) Poco frecuentes: mareos, hipoestesia, parestesia Frecuencia no conocida: síndrome serotoninérgico, convulsiones, neuropatía periférica
Trastornos oculares Poco frecuentes: visión borrosa Frecuencia no conocida: neuropatía óptica
Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes: acúfenos
Trastornos cardíacos Raros: arritmia
Trastornos vasculares Poco frecuentes: hipertensión, flebitis/tromboflebitis
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos Poco frecuentes: dolor abdominal localizado o general, estreñimiento, xerostomía, dispepsia, gastritis, glositis, heces blandas, pancreatitis, estomatitis, cambios de color o trastornos de la lengua Frecuencia no conocida: cambio del color superficial de los dientes
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: valores anormales de las pruebas de la función hepática, incremento de la aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina Poco frecuentes: Incremento de la bilirrubina total
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes: dermatitis, diaforesis, prurito, sarpullido, urticaria Frecuencia no conocida: trastornos vesiculares como los descritos como síndrome de Stevens-Johnson, angiedema, alopecia
Trastornos renales y urinarios Frecuentes: Incremento de nitrógeno ureico en sangre (BUN) Poco frecuentes: poliuria, incremento de creatinina Raros: fallo renal

Tabla 11. Continuación

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes: trastornos vulvovaginales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuentes: escalofríos, cansancio, fiebre, dolor en la zona de inyección, sed aumentada, dolor localizado
Exploraciones complementarias
Bioquímica Frecuentes: aumento de lactato deshidrogenasa (LDH), creatinquinasa, lipasa, amilasa o glucemia postprandial. Disminución de proteínas totales, albúmina, sodio o calcio. Aumento o disminución de potasio o bicarbonato Poco frecuentes: Aumento de sodio o calcio. Disminución de la glucemia postprandial. Aumento o disminución de cloruro
Hematología Frecuentes: aumento de neutrófilos o eosinófilos. Disminución de hemoglobina, hematocrito o eritrocitos. Aumento o disminución de las cifras de plaquetas o de leucocitos Poco frecuentes: aumento de la cifra de reticulocitos, neutropenia

En los casos en los que se efectuó seguimiento se ha constatado que los trastornos hematológicos (anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, etc.) se normalizan cuando se suspende el tratamiento. Parece existir una relación entre el riesgo de estos efectos y la duración del tratamiento. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, independientemente de si están sometidos a diálisis o no. Por lo tanto, **se recomienda un estricto control del hemograma** en los siguientes casos:

- Pacientes con anemia previa, granulocitopenia o trombocitopenia**
- Pacientes que reciban medicación concomitante que pueda disminuir la hemoglobina y el hemograma** o afectar adversamente la cifra o la función de las plaquetas
- Pacientes que presenten insuficiencia renal grave**
- Pacientes que reciban el tratamiento durante más de 10-14 días.**

Linezolid sólo debe administrarse a dichos pacientes si se pueden controlar estrictamente las concentraciones de hemoglobina, el hemograma y la cifra de plaquetas.

Si durante el tratamiento con linezolid se produce mielosupresión grave, debe suspenderse el tratamiento, a menos que la continuación del mismo se considere absolutamente necesaria, en cuyo caso se realizará un control exhaustivo del hemograma y se aplicarán las estrategias terapéuticas apropiadas.

Se recomienda además realizar un hemograma semanal, que incluya hemoglobina, plaquetas y recuento y fórmula leucocitaria, en los pacientes tratados con linezolid, independientemente de su hemograma basal.

En estudios de uso compasivo, se notificó una mayor incidencia de anemia grave en pacientes que estaban siendo tratados con linezolid durante periodos de tiempo superiores a la duración máxima recomendada, de 28 días.

Estos pacientes requirieron con más frecuencia transfusión sanguínea.

También se han notificado, después de la comercialización, casos de anemia que requirieron transfusión sanguínea, siendo mayor el número de casos en los pacientes tratados con linezolid durante más de 28 días.

Se ha notificado acidosis láctica con el uso de linezolid. Los pacientes que durante el tratamiento con linezolid desarrollen signos y síntomas de acidosis metabólica, como náuseas o vómitos recurrentes, dolor abdominal, concentración baja de bicarbonato o hiperventilación, deben recibir atención médica inmediata.

En un estudio abierto, en pacientes graves con infecciones relacionadas con catéteres intravasculares, se observó un exceso de mortalidad en los pacientes tratados con linezolid, frente a los tratados con vancomicina/dicloxacilina/oxacilina [78/363 (21,5%) frente a 58/363 (16,0%)]. El principal factor que influyó en la mortalidad fue el estado basal de infección por Gram positivos. La mortalidad fue similar en los pacientes con infecciones causadas exclusivamente por microorganismos Gram + (odds ratio 0,96; intervalo de confianza al 95%: 0,58-1,59), pero fueron significativamente mayores ($p=0,0162$) en el grupo tratado con linezolid para los pacientes infectados por otro microorganismo o en los que no se aisló ninguno en el periodo basal (odds ratio 2,48; intervalo de confianza al 95%: 1,38-4,46). El mayor desequilibrio ocurrió durante el tratamiento y en los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento del estudio. En el grupo tratado con linezolid hubo más

pacientes infectados por microorganismos Gram - durante el estudio y que fallecieron por infecciones causadas por estos microorganismos y por infecciones polimicrobianas. Por tanto, linezolid sólo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos, en los que se sospeche o se tenga la certeza, que tienen una coinfección conocida o posible por microorganismos Gram -, si no existen otras opciones terapéuticas alternativas. En estas circunstancias, hay que iniciar concomitantemente el tratamiento frente a los microorganismos Gram -.

Los ensayos clínicos controlados no incluyeron pacientes con lesiones de pie diabético, úlceras de decúbito o lesiones isquémicas, quemaduras graves o gangrena. Así pues, la experiencia en la utilización de linezolid en el tratamiento de estas patologías es limitada.

Linezolid debe utilizarse con especial precaución, en pacientes con insuficiencia renal grave y, únicamente, si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico.

Se recomienda administrar linezolid a pacientes con insuficiencia hepática grave sólo si el beneficio esperado se considera superior al riesgo teórico.

Se ha notificado diarrea asociada a antibióticos y colitis asociada a antibióticos, incluida la colitis pseudomembranosa y la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, con el uso de casi todos los antibióticos, incluido linezolid, y su intensidad puede ir de diarrea leve a colitis mortal. Por ello, es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea intensa durante o después del uso de linezolid. Si existe sospecha o confirmación de diarrea asociada a antibióticos o colitis asociada a antibióticos, se debe suspender el tratamiento actual con antibióticos, incluido linezolid, e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. En esta situación están contraindicados los inhibidores del peristaltismo.

No se han evaluado en estudios clínicos, los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal. Ocasionalmente, el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente, el 3% de los pacientes tratados con linezolid, a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos, presenta candidiasis asociada al tratamiento. En casos de sobreinfección durante el tratamiento, se tomarán las medidas pertinentes.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de linezolid con la administración superior a 28 días.

Se han notificado casos de neuropatía óptica y periférica, que en ocasiones progresa hasta la pérdida de la visión en pacientes tratados con linezolid; estos casos han ocurrido fundamentalmente en pacientes tratados durante periodos superiores al máximo recomendado de 28 días. En estos casos se recomienda evaluar la función visual lo antes posible y derivar al paciente al oftalmólogo, si fuera necesario. La función visual debe ser examinada regularmente en cualquier paciente tratado con linezolid durante un período superior a los 28 días recomendados. La continuación del tratamiento con linezolid en pacientes que han sufrido neuropatía óptica o periférica, deberá ser valorada frente a los posibles riesgos existentes.

Se han descrito convulsiones en pacientes tratados con linezolid. La mayor parte de estos casos presentaban antecedentes de crisis epilépticas o factores de riesgo asociados.

Se han recibido notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociado a la administración conjunta de linezolid y serotoninérgicos, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS). La administración conjunta de linezolid y serotoninérgicos está, por tanto, contraindicada, excepto cuando se considere esencial. En estos casos debe efectuarse un control estricto de los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico, como disfunción cognitiva, hiperpirexia, hiperreflexia y descoordinación. Si se observan signos o síntomas, el médico debe considerar la suspensión de uno o de ambos fármacos; si se retira el serotoninérgico concomitante pueden aparecer síntomas de abstinencia.

En los estudios realizados en ratas adultos macho, con niveles de exposición al linezolid similares a los esperados en humanos se observó una disminución reversible de la fertilidad y una morfología espermática anómala.

Se desconocen los posibles efectos de linezolid sobre el sistema reproductor masculino humano.

Las siguientes reacciones adversas a linezolid se consideraron graves en casos aislados: dolor abdominal localizado, accidentes isquémicos transitorios e hipertensión.

En ensayos clínicos controlados, en los que se administró linezolid durante un máximo de 28 días, menos del 0,1% de los pacientes notificó anemia. En un programa de uso compasivo en pacientes con infecciones potencialmente mortales y enfermedades concomitantes subyacentes, el porcentaje de pacientes que desarrolló anemia con el tratamiento de linezolid

durante ≤ 28 días fue del 2,5% (33/1.326) en comparación con el 12,3% (53/430) con el tratamiento > 28 días.

La proporción de casos notificados de anemia grave relacionada con la medicación y que requirió transfusión sanguínea, fue del 9% (3/33) en pacientes tratados ≤ 28 días y del 15% (8/53) en los tratados durante > 28 días.

Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO); sin embargo, no ejerce ningún efecto antidepresivo a las dosis usadas para el tratamiento antibiótico. Existen muy pocos datos de estudios de interacciones farmacológicas y de seguridad de linezolid en pacientes con patologías subyacentes o en tratamiento concomitante con fármacos que podrían incrementar el riesgo por una inhibición de las MAO. Por ello, no se recomienda utilizar linezolid en dichas circunstancias, a menos que se realice un seguimiento y control estrictos del paciente.

1.2.7 RESISTENCIAS

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de gran importancia y preocupación en la salud pública y así lo reflejó la OMS (Organización Mundial de la Salud) en una nota de prensa en marzo de 2012⁵⁷. En los últimos años se ha producido un aumento de la resistencia a los antimicrobianos clásicos en los microorganismos grampositivos y una emergencia de resistencia a los nuevos antimicrobianos³⁶, incluyendo linezolid.

Entendemos por resistencia, al fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Los microorganismos resistentes son inmunes a los efectos de los antimicrobianos, como los antibióticos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas. La resistencia es una consecuencia del uso de los antimicrobianos, y en particular de su abuso, y surge por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la región geográfica y en virtud del tiempo, y se debería obtener información local de las resistencias en especies seleccionadas, sobre todo en el caso de infecciones graves⁵.

El mecanismo de acción del linezolid difiere del de otras clases de antibióticos. Los estudios *in vitro* con cepas de origen clínico aisladas (incluidos los estafilococos resistentes a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y los estreptococos resistentes a la penicilina y a la eritromicina) indican que linezolid es normalmente activo frente a microorganismos resistentes a una o más clases de antibióticos⁵.

La resistencia a linezolid está asociada a mutaciones puntuales en el gen que codifica el ARNr de 23S, sin embargo, también se han propuesto otros mecanismos de resistencia, aunque con menor evidencia científica, como la mutación en regiones específicas de las proteínas L3 y L4 del ribosoma bacteriano⁵⁸.

Al igual que lo documentado para otros antibióticos usados en pacientes con infecciones difíciles de tratar o durante periodos prolongados, con linezolid se han observado reducciones emergentes en la sensibilidad. Se ha notificado resistencia a linezolid en enterococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos^{36,59-65}. Esto se ha relacionado generalmente con sesiones prolongadas del tratamiento y la presencia de materiales protésicos o abscesos no drenados. Cuando en el hospital se detectan microorganismos resistentes a los antibióticos, es importante reforzar las políticas de control antiinfeccioso⁵, así, el HCDGU dispone de un protocolo de actuación, en caso de que se aíslen cepas de SARM, que incluye medidas de aislamiento de contacto, para evitar la diseminación del microorganismo resistente⁶⁶.

Los puntos de corte de la CMI, establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST)⁶⁷, en el año 2012, para estafilococos y enterococos, son los siguientes: sensibles ≤ 4 mg/L y resistentes >4 mg/L. Para estreptococos (incluyendo *S. pneumoniae*) los puntos de corte son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes >4 mg/L. Los puntos de corte de la CMI no relacionados con una especie son: sensibles ≤ 2 mg/L y resistentes >4 mg/L⁵.

1.3 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE LINEZOLID

Son varios los estudios de utilización de linezolid que se han realizado desde la autorización de su comercialización en España en el año 2001.

Si nos centramos a nivel nacional, una de las primeras publicaciones encontradas se remonta al año 2006⁶⁸, Morales-Molina JA et al. diseñaron un estudio retrospectivo con el objeto de evaluar la idoneidad de la prescripción de linezolid y si ésta se ajustaba a las indicaciones aprobadas en España (IAE), la incidencia de trombocitopenia en pacientes críticos y la influencia de linezolid en este tipo de pacientes con función renal alterada. El estudio se realiza en un Hospital Universitario de tercer nivel, con 450 camas (14 camas de UCI), y se estudian todos los pacientes tratados con linezolid desde enero de 2002 hasta marzo de 2003 (n=24). En este estudio se observa, que un 37,5% de las prescripciones de linezolid eran en indicaciones no aprobadas en España (INAE), una incidencia de trombocitopenia del 5,9% en pacientes críticos (n=17), y una mejora significativa de la función renal tras dos semanas de tratamiento con linezolid (n=13). Los autores de este estudio concluyen que sería necesario replantearse la ampliación de las IAE, dada la elevada tasa de prescripción de linezolid en INAE detectadas en el estudio, principalmente derivada de la mala evolución de los pacientes en tratamiento con glucopéptidos frente a cepas de *Staphylococcus spp.*

En el año 2009 se publica el primer estudio multicéntrico, observacional y prospectivo de utilización de linezolid realizado en nuestro país⁶⁹, se restringe a pacientes ingresados en UCI, y se analizan 139 prescripciones, con el único objetivo de conocer la utilización de linezolid en este grupo de pacientes. En la mayoría de los casos (92,7%) había indicación para un tratamiento de infección nosocomial. La infección más frecuente fue la neumonía (42,7%), seguida de bacteriemias (30,4%), principalmente relacionadas con catéteres. Un 58,7% de las indicaciones fueron empíricas, y en un 45,7% de los casos, los cultivos confirmaron una infección por cocos grampositivos. En un 41,3% de los casos el tratamiento fue dirigido. El 70,2% de los cocos grampositivos aislados fue meticilina resistente. En un 31,2% de los casos, la indicación se estableció como medida de rescate (principalmente por fracaso clínico) en pacientes tratados previamente con glucopéptidos. Los autores de este

estudio concluyen que el uso de linezolid demostró un elevado grado de seguridad diagnóstica, y que se trata de un buen recurso terapéutico frente al fracaso clínico en las infecciones tratadas con glucopéptidos.

El último estudio español de utilización de linezolid, publicado en la revista de Farmacia Hospitalaria, data del año 2011⁷⁰. Se trata de un estudio observacional y retrospectivo realizado en un Hospital de 2º nivel (600 camas) de la región de Andalucía, en el que se incluyen 30 prescripciones de linezolid realizadas en plantas de hospitalización (se excluyen ginecología y pediatría). Los objetivos de este estudio son describir la utilización y efectividad de linezolid. La infección más prevalente en este estudio fue la IPPB (46,7%). En un 40% de los casos las prescripciones de linezolid eran de INAE. Linezolid se utilizó como tratamiento dirigido en un 53% de los casos, mayoritariamente frente a *Staphylococcus* coagulasa negativos. La curación clínica se obtuvo en el 83,3% de los casos, y la curación microbiológica en el 40%. En un 10% de los casos se describieron reacciones adversas asociadas al tratamiento. Los autores de este estudio concluyen que dado su uso en INAE y el elevado número de tratamientos empíricos debe plantearse el desarrollo de estrategias para promover el uso racional de linezolid.

También cabe citar varias comunicaciones presentadas en diferentes congresos nacionales de la SEFH. En el 54º congreso se presentan dos estudios retrospectivos de utilización de linezolid. El primero de ellos⁷¹, con un periodo de seguimiento de tres meses, incluye 76 pacientes y analiza la utilización de linezolid en base a las IAE; el 21% de las prescripciones correspondían a INAE. Las infecciones más frecuentes fueron las IPPB (77,5%), seguidas de la neumonía. El 46% de los tratamientos fueron no dirigidos. Los autores del estudio concluyen que es necesario elaborar y consensuar protocolos terapéuticos de linezolid y controlar su cumplimiento. El segundo estudio⁷² comprende un periodo de seguimiento de quince meses, pero se limita a pacientes hematológicos; incluye 17 pacientes en los que se analiza de manera retrospectiva la utilización de linezolid. Los autores de este estudio concluyen que existe una elevada utilización de linezolid, una escasa homogeneización en su uso y falta de adaptación a los criterios de indicación establecidos por el hospital.

En el 55° congreso se presenta un estudio observacional y retrospectivo en el que se evalúa la utilización de linezolid de acuerdo con su ficha técnica⁷³, realizado en el periodo comprendido entre octubre de 2009 a marzo de 2010; en este estudio se excluyen pacientes tratados con linezolid en la UCI. Durante el periodo de tiempo estudiado se prescribe linezolid a 15 pacientes. El 85,71% de los pacientes tratados con linezolid presentaban INAE. En un 51% de los pacientes no se realizó un cultivo previo para confirmar el microorganismo causante de la infección.

En el 56° congreso se presenta un estudio de utilización realizado en un hospital de segundo nivel (212 camas)⁷⁴, en el que se evalúa la adecuación del uso de linezolid al protocolo interno aprobado por el Comité de Infecciones del hospital y el coste asociado al uso del mismo. El periodo del estudio comprende desde el 1 de enero al 15 de abril de 2011. Se incluyeron 49 pacientes, se realizan cultivos en el 94,3% de los casos; un 48,1% del consumo de linezolid fue adecuado, frente a un 51,9% no adecuado. Los autores concluyen que en la mayoría de los casos la primera prescripción de linezolid se ajusta a la evidencia disponible, realizándose los cultivos microbiológicos necesarios para permitir el ajuste del tratamiento. Sin embargo, al recibir los resultados es frecuente que no se valoren otras opciones terapéuticas más adecuadas según antibiogramas y/o situación clínica del paciente, por lo que sería necesario insistir en la revisión periódica de la indicación de linezolid y en el desescalado cuando este sea posible.

Por último, en el 57° Congreso de la SEFH, se presentó un estudio observacional y retrospectivo en el que se analizaba el perfil de utilización de linezolid en la UCI de un hospital de tercer nivel por un periodo de doce meses, a lo largo del año 2011⁷⁵. Se incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de linezolid durante dicho año. Además, se complementaba con un estudio de la evolución del consumo de linezolid y vancomicina a lo largo de los últimos nueve años en la UCI. Durante el periodo de realización del estudio recibieron tratamiento con linezolid en la UCI 64 pacientes. En todos los casos el tratamiento con linezolid se inició de forma empírica. Se encontraron resultados de cultivos positivos a cocos Gram + en un 60,93% de los casos, predominando *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y *Enterococcus faecalis*. El porcentaje de desescalada antibiótica fue de un 34,18%. Los autores de este estudio concluyen que la

aparición de linezolid ha supuesto un gran cambio en el perfil de prescripción de antibióticos activos frente a cocos Gram + multiresistentes en UCI, con una clara tendencia a disminuir el empleo de vancomicina. Aunque existen numerosas guías y recomendaciones en las que se reconoce que, en pacientes críticos con NAVM o infecciones del SNC, el inicio del tratamiento empírico con linezolid podría ser beneficioso, el bajo porcentaje de desescalada antibiótica debe hacer reflexionar acerca del empleo de linezolid al finalizar el tratamiento, cuando no existen datos microbiológicos que justifiquen la continuación de su administración.

Más allá de nuestro país cabe citar dos auditorías terapéuticas sobre linezolid. La primera de ellas, realizada en un hospital escocés, se publicó en el año 2005, en la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC)*⁷⁶; este estudio realizado sobre 77 pacientes (marzo de 2001 a septiembre de 2003) evaluaba el grado de adecuación del uso de linezolid al protocolo de utilización aprobado por el comité de infecciosos del hospital. El estudio mostró un muy buen cumplimiento de las recomendaciones locales, con un 84% de los pacientes tratados con otros antibióticos previamente a la utilización de linezolid, fundamentalmente antibióticos glucopeptídicos, lo que ponía de manifiesto que la terapia convencional con antibióticos glucopeptídicos continuaba siendo la primera línea de tratamiento. Las principales justificaciones para la utilización de linezolid fueron la existencia de mala función renal o el deterioro de la misma y la dificultad de acceso venoso (34%), y la intolerancia o fracaso terapéutico al tratamiento con antibióticos glucopeptídicos en monoterapia o en terapia combinada (32%). La IPPB fue la más frecuente (26%), aunque se observa un aumento de su utilización en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, especialmente en UCI (NN y NAV). Tan sólo un 44% de las prescripciones eran realizadas por un especialista en enfermedades infecciosas o un microbiólogo. Un 13% de los pacientes experimentaron eventos adversos al tratamiento con linezolid. Los autores concluyen, que la utilización de linezolid se adecuaba muy bien al protocolo de utilización aprobado en el hospital, pero que se podría mejorar la calidad de la información registrada en la historia clínica mediante la cumplimentación por parte del clínico de una hoja de prescripción de linezolid.

Con posterioridad al estudio anterior, se llevo a cabo otro de similares características en un hospital irlandés⁷⁷, durante el periodo de tiempo comprendido entre octubre de 2004 y abril de 2005. Este estudio incluía 46 pacientes tratados con linezolid. Las principales indicaciones fueron las IPPB (36%) y la neumonía (32%). El 41% de las prescripciones fueron empíricas; en un 55% de los casos se utilizó linezolid como terapia inicial en infecciones por microorganismos sensibles a vancomicina; y en un 31% de los casos se utilizó linezolid en vez de un glucopéptido sin una clara justificación. Al igual que en el estudio de Ziglam et al.⁷⁶ la principal indicación microbiológica para el tratamiento con linezolid fueron las infecciones por SARM. La mayoría de las prescripciones se hicieron sin consultar con el especialista en enfermedades infecciosas o con el microbiólogo. En este estudio, a diferencia del anterior, tan sólo en un 6% de los casos la mala función renal, el deterioro de la misma, o la dificultad de acceso venoso fueron las justificaciones para la prescripción de linezolid. Los autores concluyen, que esta auditoría revela que el linezolid se utiliza con frecuencia, sin una justificación microbiológica, como primera opción de tratamiento en algunas infecciones, antes que otras alternativas terapéuticas que podrían ser eficaces, como los antibióticos glucopeptídicos. Las diferencias en los resultados, con respecto al estudio de Ziglam et al., las justifican los autores en base a la mayor experiencia de uso del linezolid por parte de los clínicos con respecto al estudio previo, e inciden en la necesidad de llevar a cabo actividades formativas, auditorias terapéuticas y la obligatoriedad de que sea un especialista en enfermedades infecciosas quien realice la prescripción.

1.4 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA Y FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

1.4.1 FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

La **farmacocinética** es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

El estudio detallado de los sucesivos pasos que atraviesa el fármaco en el organismo, se agrupan bajo el anagrama LADME: *Liberación* del principio activo, *Absorción* del mismo, *Distribución* por el organismo, *Metabolismo* Y *Excreción* del fármaco o los residuos que queden del mismo. Los dos últimos se pueden englobar bajo el término de Eliminación (Metabolismo+Excreción).

Los procesos de incorporación, distribución y desaparición de fármacos pueden describirse en el tiempo mediante los modelos más sencillos de cinética química.

Cinéticas de orden cero: son aquellas en las que la velocidad de aparición o desaparición de una especie química es constante e independiente de la concentración o cantidad de especie química presente.

Cinéticas de orden uno: son aquellas en las que la velocidad de aparición o desaparición de una especie química depende de la cantidad o concentración de la propia especie química. Es decir, que la velocidad varía con la cantidad o concentración de sustancia presente.

Cinéticas de orden mixto: son las propias de la interacción entre macromoléculas y moléculas pequeñas (enzimas y sustratos, transportadores y moléculas transportadas), estudiadas por Michaelis y Menten. En ellas la cinética es de orden uno a bajas concentraciones y de orden cero a concentraciones elevadas, con un comportamiento mixto a concentraciones intermedias.

La **farmacocinética clínica** puede definirse como la parcela de la Farmacocinética destinada al estudio de los procesos cinéticos de disposición de los medicamentos en el hombre, su modificación en determinadas situaciones fisiopatológicas y clínicas, así como sus implicaciones posológicas y terapéuticas⁷⁸.

En la práctica, y a través de la farmacocinética se pretende resolver problemas terapéuticos que tienen base farmacocinética como:

- Individualización de la posología.
- Detección y control de interacciones.

-Problemas de incumplimiento de la medicación, especialmente en pacientes crónicos ambulatorios.

-Alteraciones en la biodisponibilidad por cambios en la forma farmacéutica y/o en la vía de administración.

-Resistencias al tratamiento.

-Respuesta ineficaz o tóxica.

-Problemas de toxicidad.

De este modo, las actividades de la farmacocinética clínica en la práctica asistencial contribuyen a la:

-Mejora de la calidad de vida o tratamiento de los pacientes.

-Reducción de costes hospitalarios.

-Reducción de la mortalidad, cuando los medicamentos se utilizan en poblaciones de pacientes críticos, como son los pacientes ingresados en UCI, pacientes quemados o los niños prematuros, entre otros.

La farmacocinética clínica nace en el s.XX, a finales de la década de los años 60 y comienzo de los 70, como consecuencia de la aplicación de los principios de farmacocinéticos a la práctica terapéutica. Ello supuso la introducción progresiva de fundamentos científicos que permitían relacionar los niveles de los fármacos en los fluidos biológicos, especialmente la sangre, con la respuesta farmacológica y clínica de los tratamientos, asumiéndose que la eficacia terapéutica podía garantizarse si se mantenían concentraciones adecuadas de fármaco en el lugar de acción a lo largo de la terapia⁷⁸.

Por otra parte, la utilización clínica de los fármacos plantea habitualmente una problemática con importante implicación farmacocinética como es la variabilidad. La variabilidad de la respuesta farmacológica obedece a causas muy diversas relacionadas con la situación fisiopatológica del paciente, como edad, peso, sexo, factores genéticos, factores ambientales, estados patológicos, situación clínica, etc. La consecuencia inmediata es que un mismo

régimen de dosificación puede resultar efectivo en un paciente e ineficaz o tóxico en otro paciente con características similares. Esta problemática se acentúa en medicamentos con escaso margen terapéutico y en situaciones fisiopatológicas y clínicas que inducen una mayor variabilidad farmacocinética y farmacodinámica. Esta problemática induce la necesidad de establecer prácticas de seguimiento de la terapéutica farmacológica a las que contribuye de forma importante la farmacocinética clínica.

1.4.1.1 MARGEN TERAPÉUTICO

El valor clínico de la monitorización farmacocinética depende en la práctica de la existencia de una buena o al menos aceptable correlación entre la respuesta farmacológica o clínica de los tratamientos farmacológicos con la concentración sérica de los fármacos.

Entendemos por margen terapéutico, el rango de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir una eficacia terapéutica con mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes⁷⁹.

Para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en clínica, es siempre necesario, que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida. Dicha relación, puede presentarse de diferentes formas, aunque generalmente adopta la forma de una curva sigmoidea, tal y como muestra la figura 2, de manera que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos observados hasta alcanzar un límite, por encima del cual no se consigue una mayor eficacia aunque se incremente la concentración. La incidencia de efectos adversos también se incrementa al aumentar las concentraciones, y el perfil puede ser distinto para diferentes efectos adversos.

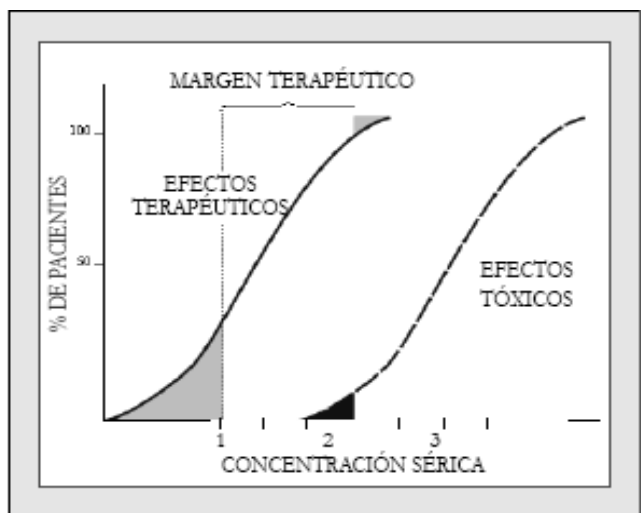


Figura 2. Representación gráfica del margen terapéutico

En algunos fármacos, la relación adopta la forma de campana o U invertida, de modo que al aumentar las concentraciones por encima de un cierto valor, la eficacia puede disminuir e incluso desaparecer. Finalmente, es posible que las concentraciones que determinan la eficacia máxima supongan un riesgo mínimo o ausente de toxicidad.

Conceptualmente, el margen terapéutico es un criterio estadístico, que representa una combinación de curvas de probabilidad, obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes.

El margen terapéutico, refleja la variación en la sensibilidad de una población dada de pacientes, a los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco, pero no define el perfil de la curva para un paciente concreto.

Por lo tanto, alcanzar concentraciones dentro de un margen terapéutico no garantiza que el 100% de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad; sólo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán determinados pacientes con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones aparentemente adecuadas. Además, la concentración dentro del margen que determina el efecto deseado puede variar de un paciente a otro.

La relación concentración-efecto puede ser diferente dependiendo de la respuesta buscada o tipo de enfermedad, y en consecuencia un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes terapéuticos para diferentes indicaciones.

También en otros casos, la técnica aplicada o el fluido biológico utilizado, puede condicionar la magnitud del margen terapéutico.

Por todo ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas.

Por consiguiente, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos sino como estimación inicial que sirve de referencia para controlar el tratamiento de cada paciente en particular. El margen terapéutico no es más que un intervalo de confianza. De hecho, en los últimos años, el margen terapéutico establecido para algunos fármacos, como aminoglucósidos, vancomicina o digoxina, ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente.

Modelos farmacocinéticos utilizados para valorar el rango posológico del linezolid señalan que las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio estacionario oscilan entre 6 y 16 mg/L³.

Así mismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico, incorpora la denominada concentración diana a un tiempo específico (C_{max} o C_{min}), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y la toxicidad del fármaco. En algunos casos, también es posible utilizar parámetros pK/pD para predecir la eficacia clínica de un fármaco, como el cociente AUC/CMI, o el tiempo durante el cual la concentración sérica se encuentra por encima de la CMI a lo largo del intervalo posológico. En la Guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina⁵¹, surgida del consenso entre distintas sociedades científicas en nuestro país, se indica que los parámetros PK/PD que mejor predicen la eficacia clínica de linezolid son, un tiempo de permanencia de antibiótico libre por encima de la CMI superior

al 85% del intervalo entre dos dosis consecutivas y la obtención de un ABC_{24h}/CMI de aproximadamente 100.

1.4.2 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

La cinética de un fármaco, puede describirse mediante dos tipos diferentes de análisis de datos:

1. Análisis modelo independiente, amodelístico o no compartimental: se centra en describir el comportamiento del fármaco en el organismo, más que las características estructurales o mecánicas del sistema. Permite estimar los parámetros farmacocinéticos sin necesidad de ajustar un modelo matemático específico a los mismos. Este tipo de análisis, está basado en la asunción de una cinética de orden uno para el proceso que rige la pendiente de la fase monoexponencial terminal de la curva de niveles plasmáticos, a partir de la cual se estima la constante de velocidad de eliminación. A partir de ésta, del AUC y de la dosis administrada se derivan los parámetros farmacocinéticos primarios: CL y Vd. La base teórica del análisis amodelístico reside en la siguiente premisa: el CL del fármaco permanece constante a lo largo del tiempo, siendo proporcional a la concentración del fármaco. Es decir, el CL sigue una cinética lineal, de orden uno, siendo la relación concentración-tiempo de carácter monoexponencial. Sin embargo, sucede que, a menudo, los sistemas farmacocinéticos no reúnen estas condiciones, por lo que el análisis no compartimental resulta de validez sólo en un sentido aproximado. Por tanto, cuando el objetivo del análisis es el de describir las características de un sistema, se prefiere el siguiente tipo de análisis: modelo dependiente.
2. Análisis modelo dependiente: permite caracterizar el comportamiento cinético del fármaco mediante ecuaciones que describen la evolución de las concentraciones de fármaco en el organismo en función del tiempo. Existe una gama amplia de modelos de comportamiento farmacocinético; los modelos fisiológicos son los que mejor reflejan la exposición del organismo al medicamento a lo largo del tiempo, sin embargo, para su aplicación requieren un elevado número de concentraciones plasmáticas y un *software* sofisticado que son las principales causas por las que no se

aplican en la práctica asistencial. Por ello, en la práctica clínica se recurre habitualmente a los modelos compartimentales.

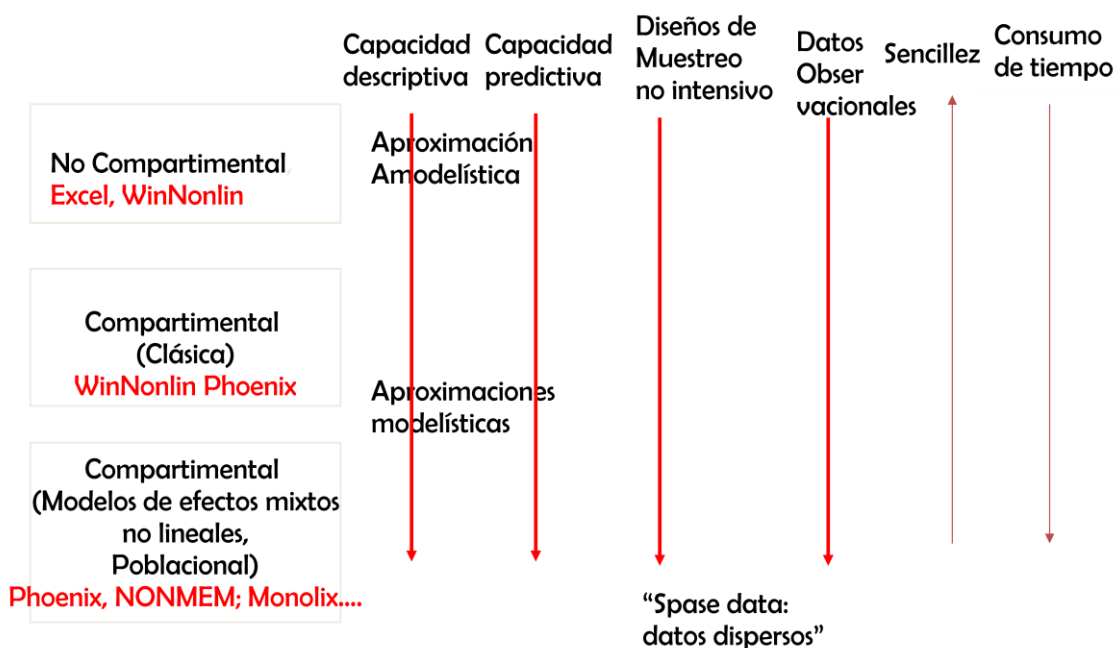


Figura 3. Métodos de análisis farmacocinético. Adaptada de Colom H. et al.⁸⁰

En la figura 3 podemos ver un resumen de las distintas aproximaciones para el análisis de datos farmacocinéticos. En la columna izquierda de la figura se describen los distintos métodos de análisis de datos y las herramientas informáticas de que disponemos para la realización de los mismos. En la parte superior se describen algunas características de estos métodos, y las flechas ascendentes o descendentes indican el sentido en el que aumentan o disminuyen dichas características según el método de análisis utilizado. De manera que los métodos no compartimentales son los más sencillos, pero su capacidad descriptiva y predictiva es mucho menor que la de los métodos de análisis compartimentales basados en modelos.

1.4.2.1 MODELOS COMPARTIMENTALES

Para poder dar una descripción matemática al tránsito del fármaco por el organismo se recurre a la simplificación de considerar a éste formado por uno o varios compartimentos. El compartimento es más un espacio conceptual que un espacio físico real; podríamos definir compartimento, como el conjunto de órganos o tejidos a los que el fármaco accede de manera inmediata, simultánea y homogénea⁸¹.

1.4.2.1.1 MODELO MONOCOMPARTIMENTAL

En el modelo más sencillo se considera que todos los órganos y tejidos a los que el fármaco llega constituyen un solo compartimento. Tal sería el modelo monocompartimental (Fig.4). Es evidente que este modelo es una simplificación enorme que obvia los procesos reales de distribución que el fármaco sufre: está claro que un fármaco inyectado en la vena antecubital va a tardar bastantes segundos en llegar a, por ej., el riñón, órgano bien perfundido donde los haya. El acceso del medicamento a los tejidos no puede ser nunca instantáneo ni uniforme; pero si es muy rápido puede no tenerse en consideración sin que ello implique errores importantes.

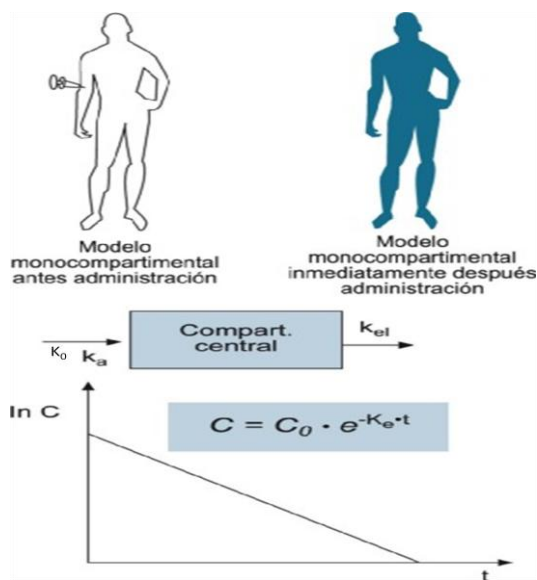


Figura 4. Representación de un modelo monocompartimental

En el modelo monocompartimental el organismo-más propiamente hablando, los órganos y tejidos a los que el medicamento accede-constituye un único compartimento al que el fármaco se incorpora por procesos de absorción y del que desaparece por procesos de metabolización y excreción (eliminación considerados conjuntamente)⁸¹.

Se asume que la concentración del fármaco en todo el compartimento es la que encontramos en plasma.

A pesar de la enorme simplificación que supone el modelo monocompartimental, resulta suficiente para explicar las observaciones experimentales encontradas en la práctica clínica diaria para numerosos fármacos. Otros medicamentos, en cambio, no pueden ser estudiados mediante el modelo monocompartimental y requieren modelos más complejos.

1.4.2.1.2 MODELO BICOMPARTIMENTAL

El modelo bicompartimental supone al organismo formado por dos compartimentos: uno central, al que el fármaco pasa por absorción (o es depositado por inyección iv) y desde el que se elimina (metaboliza y excreta), y otro periférico (Fig.4). El paso del fármaco del compartimento central al periférico y el retorno del periférico al central constituyen el proceso de distribución. El compartimento central representa aquellas partes del organismo en las cuales la distribución del medicamento es inmediata (sangre, órganos y tejidos con flujo sanguíneo elevado) y el compartimento periférico representa aquellos puntos del organismo a los cuales el medicamento tiene un acceso más lento. Entre ambos compartimentos se establece, al cabo de cierto tiempo de la administración del fármaco, una situación de equilibrio. Una vez administrado el medicamento, desaparece del compartimento central (plasma) por dos mecanismos: difunde a los tejidos y/o se elimina. Estos dos procesos producen normalmente una caída muy rápida de los niveles plasmáticos del medicamento (fase de distribución o fase α). Una vez alcanzado el equilibrio de distribución entre la sangre y los tejidos, el descenso en la concentración plasmática es sólo consecuencia del metabolismo hepático y/o excreción renal (fase de eliminación o fase β). La $t_{1/2}$ en estos casos se calcula en la fase β . El modelo bicompartimental, supone ya una complejidad matemática que lo hace difícilmente aplicable a la práctica clínica diaria, pues

para calcular los parámetros farmacocinéticos del modelo es preciso disponer, como mínimo, de cuatro o seis datos experimentales de concentración⁸¹.

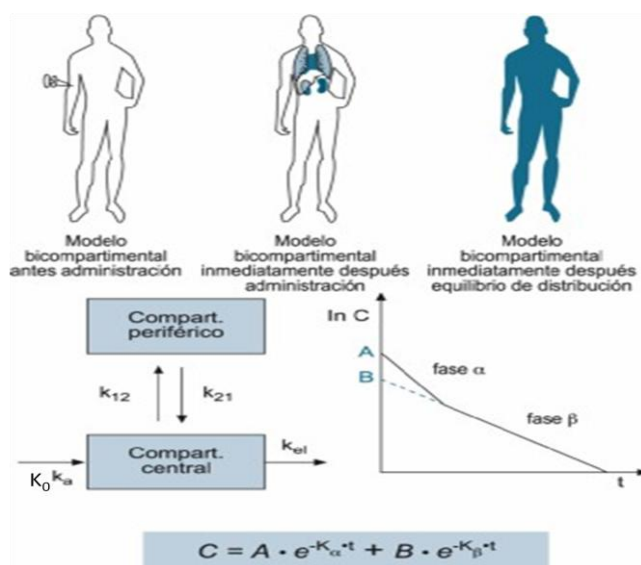


Figura 5. Representación de un modelo bicompartimental

Los modelos más complejos, que pueden considerar decenas de compartimentos, carecen de aplicabilidad en la monitorización de fármacos.

En análisis compartimental puede aplicarse individuo a individuo para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales, sin tener en cuenta la variabilidad interindividual asociada, siendo esta aproximación conocida como farmacocinética individual. Sin embargo, también puede aplicarse a todos los individuos, mediante una aproximación poblacional, mucho más extendida en la práctica clínica y cuya filosofía se describe a continuación.

1.4.3 FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL

Por definición, un modelo de población aborda el estudio de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones séricas de un fármaco así como de los parámetros que las condicionan cuando se administra en condiciones estandarizadas en un grupo de población con características definidas⁸².

El objetivo de un modelo poblacional es describir el comportamiento farmacocinético de un fármaco dado en la población diana. Para ello determinará⁸³⁻⁸⁵:

- Valores típicos** de los parámetros farmacocinéticos poblacionales.
- Magnitud de la **variabilidad interindividual** asociada a dichos parámetros.
- Variabilidad residual** asociada a concentraciones experimentales.
- Variabilidad entre ocasiones** asociada a parámetros farmacocinéticos.
- Identificará y evaluará la magnitud de la influencia de determinadas **covariables** (demográficas, fisiopatológicas, terapéuticas, etc.) sobre el valor de los parámetros farmacocinéticos. Una covariable se define como, aquella característica de un individuo que puede afectar al comportamiento del fármaco por medio de un cambio en sus parámetros cinéticos.

Para ello, el modelo poblacional o farmacoestadístico está constituido por⁸⁶:

- Un modelo estructural: está a su vez constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El modelo farmacocinético suele ser un modelo farmacocinético convencional, habitualmente compartimental, y proporciona estimas de los parámetros farmacocinéticos de la población:

$$TVP = \theta_1 \text{ Ecuación 1}$$

Siendo TVP el típico valor del parámetro en la población o parámetro medio poblacional.

El modelo de regresión correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético (aclaramiento, volumen de distribución, etc...) con covariables continuas (edad, peso, CL de creatinina, etc.) y/o categóricas (sexo, diagnóstico, hábitos, etc.).

$$TVP = \theta_1 + \theta_2 Cl_{Creat} \text{ Ecuación 2}$$

Los parámetros del modelo estructural se conocen como parámetros de efectos fijos, porque se pueden medir y controlar, y cuantifican la influencia de estos efectos fijos sobre la variable dependiente (concentración sérica de fármaco).

-Un modelo estadístico o de varianza: proporciona estimas de la variabilidad:

-Variabilidad interindividual (η): representa la diferencia entre el parámetro farmacocinético individual y el parámetro farmacocinético poblacional.

$$P_i = \theta_1 + \theta_2 \text{Cl}_{\text{Creat}} + \eta \quad \text{Ecuación 3}$$

Siendo P_i el parámetro farmacocinético individual del individuo i .

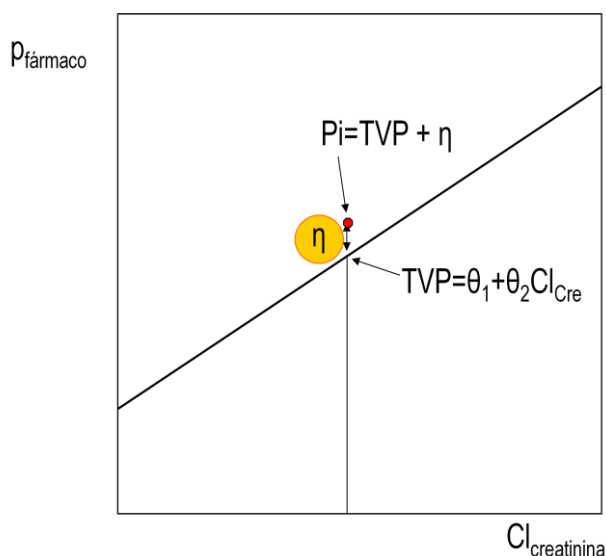


Figura 6. Representación de la variabilidad interindividual

-Variabilidad residual o intraindividual (ε): cuantifica las desviaciones entre las concentraciones predichas por el modelo y las concentraciones observadas en el individuo que no pueden explicarse mediante el modelo poblacional propuesto. Este parámetro incluye la variabilidad cinética intraindividual, el error analítico, el error de especificación del modelo y errores en el tiempo de muestreo⁸⁷.

$$C_i = f(t, P) + \varepsilon \quad \text{Ecuación 4}$$

Siendo C_i la concentración experimental observada en el individuo i , y $f(t, P)$ la concentración predicha por el modelo.

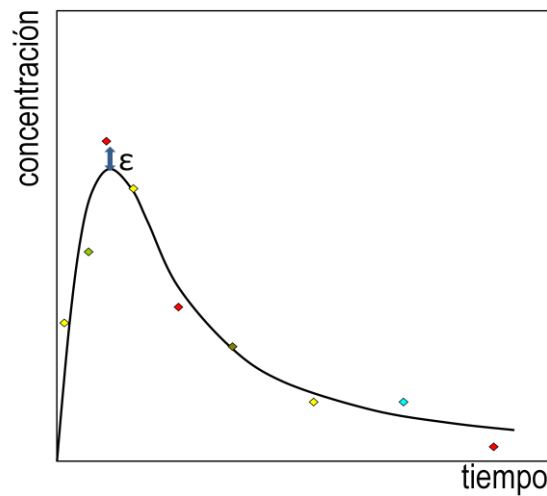


Figura 7. Representación de la variabilidad residual

Los parámetros del modelo de varianza son denominados habitualmente parámetros de efectos aleatorios, pues no se pueden controlar. Si nos referimos a la variabilidad interindividual, hablamos de parámetros de efectos aleatorios interindividuales, y si hablamos de la variabilidad residual se denominan parámetros de efectos aleatorios residuales⁸⁷.

Tanto η como ε pueden ser modelados de manera aditiva, proporcional o exponencial, aunque en las ecuaciones 3 y 4 están modelados de manera aditiva.

Para una población con un número i de individuos, los valores de $\eta_{p,i}$ representan la desviación de los parámetros de cada individuo respecto al valor medio poblacional, y habrá uno para cada parámetro e individuo. En los modelos homocedásticos, se considera que esta desviación tiene una distribución aleatoria simétricamente distribuida alrededor de “0” y con una varianza igual a ω_p^2 , de manera que ω_p^2 representa la variabilidad interindividual asociada al parámetro (Figura 8).

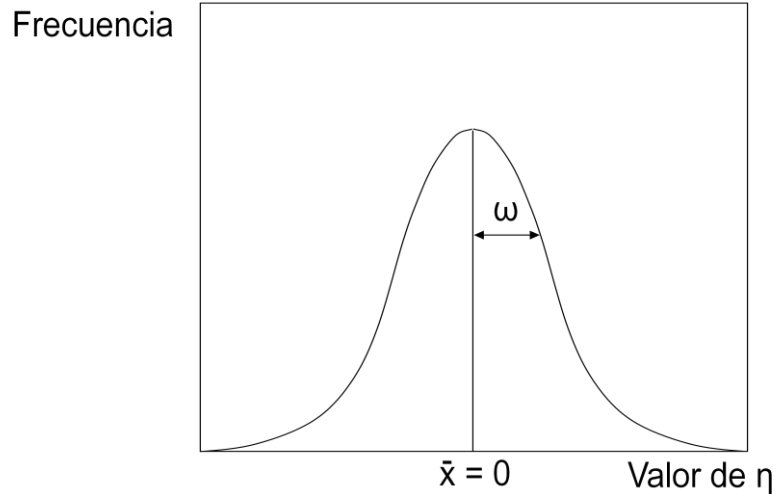


Figura 8. Distribución de la variabilidad interindividual

En los modelos heterocedásticos se considera que $\eta_{p,i}$ aumenta proporcionalmente con el valor del parámetro farmacocinético.

La magnitud de variabilidad interindividual puede expresarse en términos de coeficiente de variación (CV) porcentual, cuyo cálculo depende del modelo de variabilidad interindividual seleccionado.

En el caso del modelo proporcional y exponencial el CV % se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$CV(\%) = \sqrt{\omega^2} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 5}$$

Para la variabilidad residual también se asume, en los modelos homocedásticos, que el conjunto de efectos aleatorios residuales están simétricamente distribuidos alrededor de “0” y la varianza de dicha distribución es σ^2 (Figura 9).

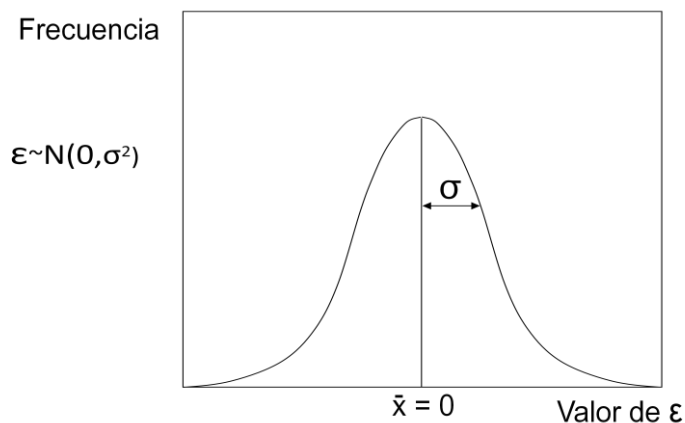


Figura 9. Distribución de la variabilidad residual

La matriz varianza-covarianza Σ engloba a las varianzas $\sigma^2_{1,...,n}$ (n es el número de errores residuales considerados asociados a distintos tipos de datos de concentraciones experimentales) y la posible covarianza que caracteriza la variabilidad residual.

Al igual que ocurría con la variabilidad interindividual, la variabilidad residual en los modelos heterocedásticos aumenta proporcionalmente con el valor de la concentración sérica.

El modelo farmacoestadístico final o modelo poblacional engloba el modelo estructural (farmacocinético y de regresión) y el modelo estadístico.

Para construir un modelo poblacional se puede recurrir a varios métodos matemático-estadísticos, a continuación se exponen algunos de ellos, de menor a mayor complejidad y precisión:

1.4.3.1 MÉTODO DE DATOS PROMEDIO O AGRUPADOS (“*NAIVE POOLED DATA*”)

Es el método más simple de todos y puede ser útil cuando existe poca variabilidad entre los individuos. Consiste en analizar conjuntamente, como si provinieran de un mismo individuo todos los datos de concentración-tiempo de diferentes individuos. Este método permite conocer la tendencia central de los parámetros farmacocinéticos. Entre sus ventajas destacan la facilidad de aplicación, que puede usarse con una gran variedad de diseños (diseños con

datos dispersos o con un número diferente de muestras por individuo). Sin embargo no permite calcular los parámetros farmacocinéticos individuales, no distingue entre la variabilidad interindividual y la residual, y no permite la inclusión de covariables, lo que puede dar lugar a sesgos en la estimación de los parámetros cuando existe variabilidad.

1.4.3.2 MÉTODO DE LAS DOS ETAPAS (“*TWO STAGE METHOD*”)

Se llama así porque el análisis de los datos se realiza en dos etapas. En la primera etapa, se estiman los parámetros farmacocinéticos de cada individuo por separado, mediante métodos de regresión no lineal por mínimos cuadrados. En una segunda etapa, se relacionan, mediante técnicas estadísticas multivariantes, los valores de los parámetros farmacocinéticos individuales y las covariables de interés. En este caso, es posible calcular los valores medios, varianzas y covarianzas de cada parámetro a partir de los valores individuales de los mismos y conocer, por tanto, la variabilidad interindividual, sin embargo la variabilidad residual no puede ser estimada directamente, aunque existen métodos indirectos para su determinación. Este método, requiere un mínimo número de datos de concentración plasmática-tiempo por individuo, así como un diseño adecuado en los tiempos de muestreo, para que todos los parámetros puedan ser estimados con precisión, tiende a sobreestimar la variabilidad interindividual asociada a los parámetros farmacocinéticos y, por último, el comportamiento farmacocinético de todos los individuos debe ser descrito por el mismo modelo estructural, siendo ello una limitación, especialmente cuando los datos a modelizar proceden de diferentes vías de administración⁸⁸.

1.4.3.3 MÉTODO DE EFECTOS MIXTOS NO LINEALES (“*NONLINEAR MIXED EFFECTS METHOD*”)

Mediante este método, todos los individuos se analizan simultáneamente, estimándose los parámetros poblacionales medios, la relación entre los parámetros cinéticos y las covariables, la variabilidad interindividual y el error residual en una única etapa. La principal ventaja de este método, es que permite el análisis de datos dispersos y de datos provenientes de individuos con un número distinto de muestras por individuo, diseños no balanceados, etc...de forma simultánea pero preservando su individualidad, y sin que ello suponga un sesgo en las estimas de los parámetros poblacionales. Este método utiliza complejos algoritmos de cálculo, y existen dos tipos de aproximaciones⁸⁸:

1.4.3.3.1 APROXIMACIÓN PARAMÉTRICA

Asume que los parámetros presentan una distribución conocida (normal o log-normal) caracterizada por una media y sus correspondientes medidas de dispersión (varianza). Los métodos de estimación paramétrica más utilizados son los siguientes:

FO (*“First order estimation model”*) o Método de estimación de primer orden: mediante este método, las variabilidades interindividuales no entran desde el inicio dentro del proceso de estimación, se les asigna inicialmente el valor de cero.

FOCE (*“First order conditional estimation method”*) o Método de estimación condicional de primer orden: las variabilidades interindividuales entran desde el inicio en el proceso de estimación, asignándoseles un valor condicional.

1.4.3.3.2 APROXIMACIÓN NO PARAMÉTRICA

Surge de la imposibilidad de caracterizar la distribución de los parámetros poblacionales como normales o log-normales⁸⁹.

En las últimas décadas, han surgido varios programas que permiten desarrollar modelos farmacocinéticos poblacionales mediante el método de efectos mixtos no lineales. NONMEM (*“Nonlinear Mixed Effects Modelling”*) es el programa más ampliamente utilizado, está escrito en lenguaje FORTRAN, utiliza la aproximación paramétrica y fue desarrollado inicialmente en la Universidad de California (San Francisco) por Beal y Sheiner⁸⁸.

Estas ecuaciones farmacocinéticas poblacionales, dependientes del modelo y de las características del tratamiento recibido, permiten en la práctica clínica, el cálculo de los parámetros cinéticos en el individuo (Cl, Vd, $t_{1/2}$, etc...) mediante métodos de estimación bayesiana, lo que a su vez nos permite predecir las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían con una pauta de dosificación determinada, y en función de estos resultados y de las características farmacodinámicas, programar o individualizar la posología.

1.4.4 MÉTODOS DE AJUSTE PARA LA OBTENCIÓN DE UN MODELO INDIVIDUAL

En la práctica clínica la caracterización de los parámetros cinéticos individuales se realiza ajustando los datos experimentales de concentración-tiempo, disponibles por paciente, a las ecuaciones matemáticas dependientes del modelo cinético utilizado mediante diversas técnicas de ajuste de datos, con la ayuda de programas informáticos⁹⁰.

1.4.4.1 REGRESIÓN LINEAL POR MÍNIMOS CUADRADOS

La regresión lineal es una técnica estadística que nos permite analizar la relación entre dos o más variables. En la regresión lineal interviene una variable dependiente Y (respuesta, resultado o criterio; que en nuestro caso será la concentración) y una o más variables independientes X (predictores, factores de riesgo; en nuestro caso el tiempo). Esta técnica expresa la relación entre la variable independiente (tiempo) y la dependiente (concentración) mediante una función matemática con tres objetivos básicos:

1-Describir la relación entre concentración y tiempo: $C=f(t)$

2-Predecir la concentración a distintos tiempos

El análisis de regresión, consiste en ajustar una serie de datos experimentales de concentración (nube de puntos) a una ecuación regida por unos parámetros, con el fin de predecir los valores que tomará la variable dependiente (concentración) en función de la independiente (tiempo)⁹⁰

En el caso de los estudios farmacocinéticos, suele disponerse de las variables concentración y tiempo. Se trata, entonces, de encontrar una serie de parámetros que incluídas en una ecuación relacionen dichas variables, de tal forma que pueda conocerse el comportamiento del medicamento en el organismo. Cuando las variables se pueden relacionar mediante la ecuación de una recta se habla de **Regresión Lineal**.

Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión lineal ha sido ampliamente utilizada, debido a la facilidad para linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas (ej. cinética de eliminación de primer orden).

En cualquier caso, y dado que los puntos experimentales no estarán perfectamente alineados, es preciso seleccionar la recta a la que mejor se ajustan los puntos y para ello, en primer lugar, debemos elegir un criterio de ajuste y, a continuación, elegiremos la recta que mejor cumpla dicho criterio. Se ha estudiado que el mejor criterio de ajuste es el que minimiza la diferencia cuadrática entre la concentración experimental medida y la concentración calculada por la ecuación de la recta. Por tanto, se trata de encontrar una ecuación matemática regida por unos parámetros farmacocinéticos (función objetivo), que minimice la diferencia cuadrática entre la concentración experimental medida y la concentración calculada por dicha función, tal y como muestra la ecuación 6, donde y_i sería el valor experimental de la variable dependiente, en nuestro caso la concentración, y $f(x_i)$ su valor predicho a partir de la ecuación lineal seleccionada.

$$SS = \sum_{i=1}^n [y_i - f(x_i)]^2 \quad \text{Ecuación 6}$$

Esta función objetivo puede expresarse también incluyendo un factor de ponderación (W_i) para cada uno de los pares de datos, debido a que no todos los datos experimentales tienen el mismo grado de fiabilidad, ni están afectados del error de igual forma, ello está relacionado con la varianza de los datos experimentales.

Si tiene la misma varianza, el W_i tiene un valor de 1 (se denominan métodos homocedásticos, mínimos cuadrados ordinarios) pero, si la varianza es distinta, suele darle una pesada estadística igual al inverso de la varianza $W_i = 1/\sigma$, de forma que, a mayor varianza menor W_i y, en consecuencia, menor será su influencia en el ajuste de la función (métodos heterocedásticos, mínimos cuadrados ponderados).

Como es poco frecuente conocer la varianza de los datos experimentales, suele establecerse la pesada estadística por aproximación a la varianza. En farmacocinética las más frecuentemente utilizadas son:

$$W_i = 1 \quad W_i = 1/C_i \quad W_i = 1/C_i^2$$

La regresión lineal no permite la transformación lineal de las varianzas de los datos experimentales mediante logaritmos, lo que lleva errores implícitos en la linearización por no existir una ponderación en los datos.

Por otra parte, los parámetros presentan una capacidad predictiva limitada a un periodo concreto y corto de tiempo, ya que sólo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, descartando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles.

Por último, este método tampoco tiene en cuenta la información poblacional que puede existir del comportamiento cinético del fármaco en cuestión.

No obstante, esta metodología resulta de gran utilidad en la mayoría de los casos que se presentan en monitorización, así como en aquellas situaciones en que no se dispone de recursos informáticos.

1.4.4.2 REGRESIÓN NO LINEAL POR MÍNIMOS CUADRADOS

En la actualidad se emplean con más frecuencia las técnicas de regresión no lineal, cuya diferencia fundamental es que no requieren la linearización de la ecuación o transformación de las variables originales⁹⁰.

En este caso, se utiliza la ecuación correspondiente al modelo sin transformar, y el ajuste de los datos se realiza, al igual que en la regresión lineal, por mínimos cuadrados. En este caso si se tiene en cuenta el distinto grado de incertidumbre o error que poseen los datos experimentales, y determina su mayor o menor influencia en el ajuste. Para cada parámetro farmacocinético se calcula la incertidumbre.

En este método, si se tiene en cuenta toda la información (datos concentración-tiempo primordialmente) disponible del paciente, aún cuando esta proceda de distintos intervalos de dosificación. Requiere, a diferencia de la regresión lineal, del empleo de ordenadores y software para su implementación.

Para el ajuste de las funciones, se utilizan algoritmos de tipo iterativo, que partiendo de un valor inicial de los parámetros (estimadas iniciales), los van modificando hasta encontrar aquellos valores que hagan mínimo el valor de la suma de cuadrados.

Pueden utilizarse **algoritmos de búsqueda directa**, que consiguen una buena estimación, aunque las estimadas iniciales estén muy alejadas de las reales, o bien **algoritmos de**

gradiente, más precisos pero más sensibles a errores en los valores de las estimadas iniciales. Estos últimos, además, proporcionan información sobre la fiabilidad de los parámetros estimados, al incorporar errores de estimación.

Las técnicas de regresión no lineal, permiten usar ecuaciones más complejas, utilizar toda la información disponible de concentraciones a lo largo del tiempo, e introducir en las mismas determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros (ej. peso, CL de creatinina), con lo que su capacidad predictiva es mayor.

La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente, su principal inconveniente es que requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros a estimar

En la práctica clínica, el número de datos de concentración disponibles suele ser insuficiente para caracterizar correctamente los parámetros farmacocinéticos mediante este método de regresión.

Este método también ignora el conocimiento que podamos tener del comportamiento farmacocinético poblacional del fármaco empleado.

1.4.4.3 ESTIMACIÓN BAYESIANA

Para solventar este problema, la farmacocinética clínica recurre habitualmente al método bayesiano. Este método se fundamenta en la teoría bayesiana, que establece que, la probabilidad posterior de una hipótesis depende de la probabilidad previa de dicha hipótesis y de la incorporación de nueva información.

El objetivo del método bayesiano, es el de individualizar los parámetros que definen el perfil farmacocinético y la posología de un fármaco, utilizando, conjuntamente, datos de concentración plasmática-tiempo con parámetros de población. El comportamiento poblacional del fármaco, en poblaciones de características similares a la del paciente monitorizado, constituye la probabilidad previa de la hipótesis, que se combina con la información adicional aportada por los niveles séricos del fármaco en el paciente monitorizado⁹⁰.

En la práctica, el método bayesiano permite estimar de forma individualizada los parámetros farmacocinéticos mediante regresión no lineal minimizando una función objetivo o función de suma de cuadrados de residuales en base a la ecuación 7:

$$SS = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{t,i} - f(t, P))^2}{\sigma^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(P - P_J)^2}{\sigma_P^2} \quad \text{Ecuación 7}$$

Siendo $C_{t,i}$ la concentración sérica del fármaco a tiempo t ; $f(t, P)$ la función matemática que define el comportamiento farmacocinético del principio activo, σ^2 la varianza de la concentración sérica del fármaco, P_J el parámetro farmacocinético poblacional, P el parámetro farmacocinético en el paciente individual y σ_P^2 la varianza del parámetro farmacocinético poblacional.

Por parámetros de población se entiende el conjunto de información que permite predecir el comportamiento cinético de un fármaco y su variabilidad en una determinada población de pacientes.

En la práctica, la aplicación del método bayesiano a un paciente individual debe cumplir necesariamente dos condiciones:

1. Que el modelo de población utilizado este previamente validado para su utilización clínica.
2. Que las concentraciones séricas del fármaco en el paciente monitorizado se encuentren dentro de la distribución de probabilidad de las concentraciones séricas del fármaco en la población de referencia.

La única limitación de este método, radica en la necesidad de conocer la distribución poblacional, a priori, de los parámetros de nuestro modelo, así como las condiciones en las que esas distribuciones fueron obtenidas, pudiendo de esta forma tener una idea de calidad de esos valores poblacionales. La metodología aplicada en farmacocinética poblacional es compleja, tal y como hemos visto en el apartado anterior.

Otro inconveniente es, al igual que ocurría con los métodos de regresión no lineal, el requerimiento de software y ordenador que pueda realizar todo el proceso de cálculo y almacén de datos.

Tanto en estudios retrospectivos como en simulaciones realizadas por ordenador, se ha observado un mayor poder de predicción de concentraciones plasmáticas del método bayesiano, en comparación con otros métodos no bayesianos incluyendo los métodos de regresión lineal y no lineal.

La utilización sistemática en la práctica clínica del método bayesiano, en la individualización farmacocinética y posológica ha incrementado sensiblemente el interés por el desarrollo y validación de modelos de población en poblaciones y su poblaciones específicas de pacientes que puedan ser posteriormente utilizados en la rutina clínica.

Planteamiento y justificación del estudio

2. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

Los estudios de utilización de medicamentos, son estudios descriptivos, cuya finalidad es examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica clínica habitual, los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos, además de una forma de auditoría terapéutica que permite mejorar la calidad de la práctica clínica^{1,2}.

Se ha realizado un análisis del consumo de linezolid en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” (HCDGU) en los años previos a la realización de este estudio, observándose un incremento importante de su consumo en todos los servicios, fundamentalmente en la unidad de medicina intensiva y en la planta 13, que hasta el año 2010, era la planta de medicina interna reservada para los enfermos cuyo principal motivo de ingreso era una enfermedad infecciosa. En las tablas 12-13 se observa como el consumo global de linezolid iv es un 65% superior en el año 2012 con respecto al año 2008, mientras que el consumo global de comprimidos de linezolid es un 79% superior en el año 2012 que en el año 2008. El consumo se ha expresado como dosis diaria definida/100 estancias (DDD/100 estancias). La DDD considerada para el linezolid son 2 comprimidos de 600 mg ó 600 mL de solución.

Tabla 12. Evolución del consumo de linezolid en solución de 2mg/mL (300mL), entre los años 2008-2012

Servicios	Año 2008	Año 2009	Año 2010	Año 2011	Año 2012
UCI	14.26	8.66	13.64	9.11	10.93
Planta 13	1.11	1.79	1.71	1.93	1.79
Todos-UCI	0.19	0.4	0.64	0.49	0.78
Total	0.35	0.27	0.87	0.67	1.01

Tabla 13. Evolución del consumo de linezolid en comprimidos de 600 mg, entre los años 2008-2012

Servicios	Año 2008	Año 2009	Año 2010	Año 2011	Año 2012
UCI	0.16	0.46	0.89	0	0
Planta 13	0.06	0.65	2.52	1.03	0.33
Todos-UCI	0.15	0.16	0.87	0.33	0.75
Total	0.15	0.17	0.87	0.32	0.73

La condición que se le da a este antibiótico de “uso restringido” en el HCDGU limita su uso en determinadas indicaciones (anexo 1), pero es necesario realizar auditorías terapéuticas periódicas para poder comprobar el adecuado cumplimiento de las mismas, el grado de seguimiento por parte de los médicos prescriptores de dichas indicaciones y la situación actual de utilización de linezolid en el hospital.

Por otro lado, se hace necesario evaluar la adecuación a las guías locales o, en su defecto, a las guías de práctica clínica, dado el riesgo de aparición de resistencias a linezolid, asociadas al aumento en el consumo del mismo. Como se ha documentado con otros antibióticos, al utilizarse en pacientes con dificultad para tratar infecciones y/o por períodos de tiempo prolongados, se han observado descensos emergentes en la sensibilidad frente a linezolid⁵. Por lo tanto, sería también interesante conocer los resultados de las pruebas microbiológicas en todos los pacientes tratados con linezolid.

La duración máxima del tratamiento es de 28 días, sin que se haya establecido la seguridad y eficacia de linezolid cuando se administra por periodos superiores de tiempo⁵. Sin embargo, en las solicitudes de uso restringido, se observa como en algunos casos se utiliza durante más de 28 días, por lo que sería de gran utilidad estudiar la seguridad y efectividad del linezolid en pacientes tratados durante más de 28 días.

Además, se considera que podría ser de utilidad disponer de más datos acerca de la farmacocinética del linezolid en determinados grupos de pacientes, y valorar la conveniencia de la monitorización de los niveles séricos, en base a diversos estudios publicados que se han comentado en la introducción.¹²⁻¹⁵

2.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se justifica por:

1. Su relevancia clínica debido al incremento de infecciones causadas por SARM, y la aparición de microorganismos resistentes a linezolid, unido a la necesidad de limitar el uso del mismo en determinadas infecciones, cuando no sea posible utilizar otras alternativas terapéuticas, a fin de no crear un problema de resistencias, que acabaría por agotar el arsenal terapéutico disponible frente a los microorganismos gram positivos.
2. Incremento en el consumo de linezolid en los años previos a la realización de este estudio.
3. Escasez de estudios publicados que hayan investigado el problema, en particular en nuestro entorno, y dificultad para extrapolar los resultados publicados en dichos estudios en nuestro medio.
4. Establecer, si procede, estrategias de mejora, para promover el uso racional de este fármaco.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar la utilización del linezolid en el HCDGU: adecuación a ficha técnica, guías de práctica clínica y restricción de uso en el hospital.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la efectividad clínica y microbiológica de linezolid.
- Evaluar la seguridad de linezolid.
- Estudiar la farmacocinética del linezolid.

Material y Método

4. POBLACION, MATERIAL Y METODOLOGIA

4.1 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Para conocer el estado actual del tema se han llevado a cabo diversas búsquedas bibliográficas:

La información general acerca del linezolid se ha obtenido a partir de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵, de la ficha técnica de la FDA²² y de fuentes secundarias como Micromedex[®].

Información más detallada acerca del origen y la estructura química del linezolid se obtuvo mediante búsqueda bibliográfica en Medline introduciendo los siguientes términos MESH ("Medical Subject Heading"): "linezolid" [Supplementary Concept] AND "chemistry" [Subheading] (2/12/2012).

Para obtener información más precisa acerca de la farmacocinética de linezolid se realizó la siguiente búsqueda en medline: "linezolid" [Supplementary Concept] AND "Pharmacokinetics"[Mesh]; filtrando posteriormente sólo las revisiones (4/12/2012)

La información acerca del posicionamiento terapéutico del linezolid se obtuvo mediante la búsqueda de guías de práctica clínica en neumonía e IPPB utilizando las siguientes estrategias de búsqueda en medline: "linezolid" [Supplementary Concept] AND "Pneumonia, Bacterial"[Mesh]; "linezolid" [Supplementary Concept] AND "Staphylococcal Skin Infections"[Mesh]; filtrando las guías clínicas, revisiones y ensayos clínicos. También se buscaron revisiones sistemáticas y ensayos controlados en la biblioteca Cochrane Plus utilizando las mismas palabras clave que para la búsqueda en medline. Se completó la búsqueda bibliográfica de guías de práctica clínica en la página web Fisterra, portal personal de Atención Primaria (28/01/2013).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en medline, con fecha 10/09/13 acerca de estudios de utilización de linezolid. Se utilizaron los siguientes términos MeSh: "linezolid" [Supplementary Concept] AND "Drug Utilization"[Mesh], obteniéndose 18 resultados, de los cuales se seleccionaron aquellos escritos en inglés o en castellano, y en los que se evaluara la utilización de linezolid.

Así mismo, con fecha 5/10/13, se realizó una búsqueda en medline para conocer la situación actual en cuanto a las resistencias a linezolid, mediante las siguientes palabras clave: "linezolid" [Supplementary Concept] AND "Drug Resistance, Bacterial"[Mesh]; se obtuvieron más de 700 resultados, por lo que se filtraron las revisiones de los últimos 5 años, reduciéndose en número de resultados a 23.

También se ha recurrido al empleo de otras fuentes de información terciarias en soporte escrito para completar la información acerca de los estudios de utilización de medicamentos y su clasificación, como el libro de Farmacia Hospitalaria de la SEFH²; la Guía de la Terapéutica Antimicrobiana²⁵ y el Manual de Medicina Interna.²⁴ para obtener información acerca del posicionamiento terapéutico de linezolid o el Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica⁷⁸ y el Manual de Procedimientos para Farmacocinética Clínica⁸⁸ con el fin de obtener información acerca de los diferentes tipos de análisis farmacocinético.

Por otra parte se revisó la bibliografía referenciada en las fuentes primarias seleccionadas de cada una de las bases de datos de información señaladas anteriormente.

4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de utilización de un medicamento, prospectivo, de prescripción-indicación, con auditoria terapéutica y análisis de consumo.

4.2.1 CENTROS PARTICIPANTES

Estudio unicéntrico desarrollado en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”

4.2.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO

A fin de disponer de datos durante un periodo de tiempo continuado, el periodo de inclusión de pacientes fue del 1 de enero de 2012 al 31 de junio de 2012. El seguimiento de cada paciente se realizó desde el inicio del tratamiento con linezolid hasta una semana después de finalizado el mismo.

4.2.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Durante el año 2012, periodo durante el cual se realizó la recogida de datos de este estudio, la población atendida por el HCDGU ascendía a un total de 133316 pacientes, correspondientes en su mayoría a población civil de los centros de salud de Nuestra Señora de Fátima, Los Cármenes, Los Yébenes y Puerta Bonita (117000 pacientes), y 16316 pacientes pertenecientes al Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS).

Los pacientes fueron incluidos en el estudio por muestreo consecutivo no probabilístico, a medida que iniciaban tratamiento con linezolid, siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión.

Para estudiar la farmacocinética del linezolid se invitó a cada paciente candidato o, en su defecto, a sus familiares legalmente autorizados, a participar de manera voluntaria en el estudio; para ello se informó al paciente o a sus familiares, acerca de los objetivos del estudio, y de los posibles riesgos y beneficios de su participación en el mismo. La información fue verbal y por escrito, mediante la Hoja de Información al paciente/familiares (anexo 2). A todos aquellos pacientes que decidieron participar en el estudio, se les facilitó la Hoja de Consentimiento Informado, para que reflejaran su asentimiento por escrito (anexos 3 y 4).

4.2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la realización del **objetivo principal** se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes ingresados en el hospital que iniciaron tratamiento con linezolid.

En el HCDGU el linezolid, por decisión de la comisión de enfermedades infecciosas, profilaxis y política antibiótica, recibe la consideración de “antibiótico de uso restringido”, por lo que el clínico que lo vaya a prescribir debe cumplimentar antes una hoja de solicitud (anexo 1), en la que se debe indicar el tipo de indicación para la cual se solicita, de entre las siguientes:

- Neumonía con alta sospecha o confirmación microbiológica de SARM
- Infección complicada de piel y tejidos blandos con alta sospecha de SARM
- Neumonía o infección complicada de piel y tejidos blandos producidas por G+ en caso de alergia/intolerancia/toxicidad/fracaso o resistencia a β lactámicos (con confirmación microbiológica en infección complicada de piel y tejidos blandos)
- Otra indicación adecuadamente justificada

La hoja de solicitud de linezolid cumplimentada por el clínico es remitida al Servicio de Farmacología Clínica para su aprobación. En caso de que se autorice la solicitud, se procede a la dispensación del antibiótico por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

El estudio de **efectividad clínica** se llevó a cabo sobre toda la población clínicamente evaluable (PCE), entendiendo como tal a todos aquellos pacientes que hubieran recibido al menos tres días de tratamiento con linezolid, dado que es la duración mínima de tratamiento considerada en la mayoría de GPC para evaluar la respuesta a un antibiótico.^{23,42,52}

El estudio de la **efectividad microbiológica** se llevó a cabo en toda la población microbiológicamente evaluable (PME), entendiendo como tal a todos aquellos pacientes en los que se aisló el microorganismo antes de iniciar o durante el tratamiento con linezolid, y en los que se disponía además de cultivos relacionados con la indicación para la cual se prescribió el linezolid al final del tratamiento con el mismo.

El **estudio de seguridad** se realizó sobre toda la población por intención de tratar, entendiendo como tal a todos aquellos pacientes que hubieran recibido, al menos, una dosis de linezolid.

En el **estudio farmacocinético** sólo se incluyó a aquellos pacientes que, después de ser debidamente informados, estuvieron de acuerdo en participar en el estudio de manera voluntaria, y dieron su consentimiento informado por escrito.

Si un mismo paciente presentaba más de un episodio de ingreso, durante el periodo inclusión de pacientes y recogida de datos, que requiriese tratamiento con linezolid, se incluyó en el estudio de nuevo, y se consideró como un nuevo caso o bien como una reinfección, en función de que hubiesen transcurrido más de tres meses o menos desde la finalización del tratamiento inicial, respectivamente.

4.2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El estudio de **adecuación a guías de práctica clínica** sólo se realizó en aquellas indicaciones para las que se dispusiera de GPC editadas por sociedades científicas de reconocido prestigio, ya fueran españolas, europeas o americanas.

Para el estudio de la **efectividad clínica** se excluyó a todos aquellos pacientes que no hubieran recibido al menos tres días de tratamiento con linezolid, por ser considerado en las guías de práctica clínica el tiempo mínimo necesario para poder evaluar la respuesta clínica a un tratamiento. También fueron excluidos todos aquellos pacientes en los que no se completara el tratamiento con linezolid como consecuencia de la aparición de algún evento adverso, interacciones o por desescalada del mismo.

Para el estudio de la **efectividad microbiológica** se excluyó a todos aquellos pacientes en los que no se aisló el microorganismo causante de la infección, o bien no se disponía de cultivo después del tratamiento con linezolid.

En el estudio **farmacocinético** se consideraron criterios de exclusión:

- no obtener el consentimiento informado del paciente.
- la imposibilidad de extraer las muestras de sangre del paciente.

4.2.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

Para responder al objetivo principal del estudio: utilización, adecuación a ficha técnica, guías de práctica clínica y restricción de uso en el hospital, se utilizaron las siguientes variables:

Categorías:

- Sexo.
- Servicio Clínico en el que se inició el tratamiento con linezolid: UCI, medicina interna, traumatología y ortopedia, oncología, etc.
- Motivo de solicitud de linezolid señalado en la hoja de petición de antibióticos de uso restringido (anexo 1).
- Otras indicaciones especificadas no recogidas en la hoja de antibióticos de uso restringido:
 - Sepsis peritoneal.
 - Meningitis postquirúrgica.
 - Infección urinaria por *Enterococcus faecium*.
 - Sepsis de origen desconocido.
 - Fiebre de foco no conocido.
 - etc.
- Indicación de linezolid reflejada en la historia clínica:
 - Sepsis peritoneal.
 - Infección protésica.
 - Celulitis.
 - Bacteriemia por catéter.
 - etc.
- Diagnóstico diferencial: en el caso de que se iniciara el tratamiento con linezolid sin certeza del diagnóstico definitivo:
 - Tromboembolismo pulmonar.
 - Fiebre de origen neoplásico.
 - etc.
- Vía de administración inicial:

- Oral.
 - I.V.
- Terapia secuencial (de iv a oral): Si/No
- Tipo de infección:
 - Adquirida en la comunidad.
 - Nosocomial.
- Localización de la infección:
 - Infección respiratoria.
 - IPPB.
 - SNC.
 - Infección urinaria.
 - Bacteriemia.
 - No localizada.
- Tipo de tratamiento I:
 - Empírico.
 - Con desescalada tras el resultado del cultivo: Si/No
 - Dirigido.
- Tipo de tratamiento II:
 - Inicial.
 - De rescate.
 - Antibioticoterapia previa:
 - Vancomicina.
 - Teicoplanina.
 - Meticilina.
 - Levofloxacino.
 - Piperacilina/tazobactam.
 - Amoxicilina/clavulánico.
 - Daptomicina.
 - Tigeciclina.
 - etc..

- Aislamiento de SARM: Si/No
- Sospecha de coinfección por bacterias gram negativas: Si/No
- Tratamiento antibiótico concomitante:
 - Meropenem.
 - Amikacina.
 - etc.
- Factores de riesgo para la infección por SARM:
 - Antibioticoterapia en los tres meses previos.
 - EPOC.
 - Enfermedad renal crónica.
 - Episodio de gripe en el mes previo.
 - Corticoterapia en el mes previo.
 - Alcoholismo.
 - Diabetes.
 - Drogas de abuso por vía parenteral (UDAVP).
- Antibioticoterapia en los tres meses previos: Si/No
- Microorganismos aislados:
 - *Staphylococcus aureus*.
 - SARM.
 - *Staphylococcus hominis*.
 - *Staphylococcus epidermidis*.
 - *Enterococcus faecium*.
 - *Enterococcus faecalis*.
 - *Pseudomonas aeruginosa*.
 - etc.
- Tipos de cultivos realizados:
 - Hemocultivo.
 - Cultivo LCR.
 - Cultivo de herida.
 - Cultivo de esputo.
 - Cultivo de fosas nasales.

- etc.
- Microorganismos aislados en cada cultivo.
- Hemogramas semanales durante el tratamiento: Si/No
- Motivo finalización de tratamiento con linezolid:
 - Éxito.
 - Curación.
 - Desescalada.
 - Fracaso tratamiento.
 - Evento adverso.
 - Mejoría clínica.
 - etc.
- Tratamiento antibiótico al alta.
- Tratamiento antibiótico en caso de fracaso, intolerancia o reacción adversa a medicamento (RAM) que obliga a suspender linezolid.
- Complicaciones:
 - Sepsis intraabdominal.
 - Infección urinaria.
 - Lesión cerebral.
 - Perforación intestinal.
 - Shock séptico.
 - Aspergilosis pulmonar invasiva.
 - Derrame pleural.
 - etc..
- Alergias.
- Motivo de ingreso.
- Motivo de alta.

Cuantitativas

- Edad en el momento de inicio del tratamiento con linezolid.
- Edad categorizada en el momento de inicio del tratamiento con linezolid:
 - Edad ≤ 75 años.

- Edad >75 años.
- Fecha de solicitud.
- Fecha de inicio del tratamiento.
- Dosis de linezolid.
- Duración del tratamiento con linezolid: expresada en días.
- En relación con la variable categórica de “Terapia secuencial” se recogieron el número de días de administración iv, así como el número de días de administración oral de linezolid.
- En relación con la variable categórica “Tipos de cultivos realizados” se recogieron el número de cultivos realizados de cada tipo, así como el número total de cultivos realizados por paciente.
- Resultados de los antibiogramas, en caso de aislamiento o NO aislamiento de SARM:
 - CMI linezolid.
 - CMI vancomicina.
 - CMI teicoplanina.
 - CMI trimetoprima/sulfametoxazol.
- Estancia hospitalaria expresada en días.

Para valorar la efectividad clínica se recogieron las siguientes **variables categóricas**:

- Curación clínica: si/no.

En el caso de la neumonía se consideró que existía curación clínica cuando la auscultación pulmonar fuera normal, no hubiera tos ni expectoración, ausencia de fiebre y leucocitosis y un buen estado subjetivo. Para las IPPB se definió la curación clínica cuando se dieran las siguientes circunstancias: buen aspecto de la herida, ausencia de supuración, ausencia de fiebre y leucocitosis.

- Re infección durante el mes siguiente a la finalización del tratamiento con linezolid:
Si/No
- Localización de la re infección.
- Tratamiento antibiótico de la re infección.

Para valorar la efectividad microbiológica se utilizó la siguiente **variable categórica**:

- Negativización del cultivo: Si/No

Para evaluar la seguridad se recogieron todas las sospechas de reacciones adversas a linezolid. Posteriormente se notificaron las mismas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid mediante el sistema de notificación electrónica disponible en la página web de la AEMPS.

Para el estudio farmacocinético se recogieron las siguientes variables:

Cuantitativas:

- Edad en el momento de inicio del tratamiento con linezolid.
- Peso (kg).
- Talla (cm).
- Parámetros de función renal: urea y creatinina sérica.
- Parámetros de función hepática: AST y ALT.

Para la recogida de estas variables se diseñó un cuaderno de recogida de datos que puede consultarse en el anexo 5.

4.3 MÉTODO

4.3.1 FUENTE DE DATOS

Los datos demográficos, clínicos y microbiológicos para el estudio de utilización, efectividad y seguridad, así como los datos antropométricos y parámetros bioquímicos (GOT, GPT, urea y creatinina sérica) utilizados en el análisis farmacocinético, fueron recogidos mediante la consulta de la historia clínica del paciente, anotando los mismos en el Cuaderno de recogida de datos (anexo 5). Toda la información fue tratada de manera

anónima y confidencial, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”⁹¹.

4.3.2 ESTUDIO DE UTILIZACIÓN: ADECUACIÓN A LA FICHA TÉCNICA, GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y DOCUMENTO DE RESTRICCIÓN DE USO DEL HCDGU

Se valoró la adecuación a la ficha técnica con respecto a la indicación para la cual se utilizó el linezolid, la duración del tratamiento con el mismo y el cumplimiento de las recomendaciones analíticas establecidas.

La adecuación a las GPC sólo se evaluó en aquellas indicaciones, tanto recogidas en la ficha técnica como no, para las cuales existieran GPC accesibles, editadas por sociedades científicas o grupos de expertos de reconocido prestigio. Se valoró la adecuación con respecto a la indicación para el tratamiento con linezolid. Se utilizaron como referencia las siguientes GPC:

-NAC: Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.²³

-NN: Normativa SEPAR: neumonía nosocomial.⁴²

-IPPB: Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos.⁵²

-Úlceras por presión: Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos.⁵²

-Úlceras del pie diabético: Guía para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del pie diabético.⁹²

-Infecciones respiratorias: Guía para el manejo de las infecciones del tracto respiratorio inferior del adulto.^{93,94} y Guía de tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹

-Infecciones de prótesis: Guía para el diagnóstico y manejo de las infecciones de prótesis.⁹⁵

-Osteomielitis: Guía de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM.^{96,97}

-Infecciones del SNC: Guía de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM.^{96,97}

-Bacteriemia: Guía de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM^{96,97}.

-Infección urinaria: Guía clínica sobre las infecciones urológicas de la sociedad europea de urología⁹⁸.

-Profilaxis: Manual de profilaxis antibiótica en cirugía⁹⁹.

-Infecciones no localizadas: Guía de tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹.

Para estudiar la adecuación al protocolo de restricción de uso aprobado en el HCDGU, se contrastaron los diferentes motivos de solicitud señalados por el médico prescriptor en la hoja de solicitud, con los datos recogidos a partir de la historia clínica de cada uno de los pacientes y se analizaron las discrepancias encontradas.

4.3.3 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

La efectividad clínica se evaluó a partir de los datos recogidos en la historia clínica. Se consideró que existía curación clínica cuando se reflejara en la historia clínica que ya no existían signos ni síntomas de infección. En el caso de la neumonía estos signos y síntomas fueron: fiebre, tos y expectoración; y en el caso de las IPPB se consideró la fiebre, el aspecto de la herida y la supuración de la misma.

La evaluación de la efectividad microbiológica se llevó a cabo mediante el análisis de los resultados de los cultivos realizados. Se consideró que existía efectividad microbiológica cuando se hubiera obtenido la negativización de un cultivo previamente positivo.

4.3.4 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Mediante la búsqueda en la historia clínica del paciente se registraron en el cuaderno de recogida de datos todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con el linezolid.

Se utilizó el algoritmo de Karch-Lasagna¹⁰⁰ modificado¹⁰¹ para determinar la relación de causalidad entre el fármaco y las posibles RAM. Este algoritmo califica estas relaciones de causalidad en los siguientes grupos: definitiva, probable, posible y dudosa, mediante la puntuación total obtenida en el cuestionario que se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Tabla para la evaluación y posterior clasificación de las RAM en base al algoritmo de Karch-Lasagna modificado

PREGUNTAS	SI	NO	NO SABE	PUNTUACIÓN
Hay informes previos concluyentes sobre la RAM	+1	0	0	
La RAM apareció cuando se administró el medicamento sospechoso	+2	-1	0	
La RAM mejoró al suspender el tratamiento o administrar un antagonista específico	+1	0	0	
La RAM reapareció al readministrar el medicamento	+2	-1	0	
Existen causas alternativas que pueden explicar esta reacción	-1	+2	0	
¿Ocurrió la RAM después de administrar placebo?	-1	+1	0	
¿Se detectó la droga en sangre u otros líquidos a concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
La RAM fue más grave con más dosis o menos grave al bajar la dosis	+1	0	0	
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar con el mismo fármaco u otro similar en alguna exposición anterior?	+1	0	0	
La RAM se confirmó mediante alguna evidencia objetiva	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Si la puntuación total obtenida es superior a 9 puntos la reacción adversa se considera definitiva, si la puntuación se encuentra entre 5-8 puntos la reacción adversa se considera probable, si se encuentra entre 1-4 puntos sería posible y si la puntuación es inferior o igual a cero sería dudosa.

Para valorar la gravedad de las RAM se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰², según la cual se distinguen cuatro categorías:

- Mortal: cuando la reacción adversa conduce directa o indirectamente a la muerte del paciente
- Grave: cuando la reacción adversa amenaza directamente la vida del paciente (Ej.: tromboembolismo pulmonar, agranulocitosis o hiperpotasemia pronunciada)
- Moderada: la reacción adversa provoca hospitalización o atención en el servicio de urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente, y
- Leve: incluye todas las demás

Todas las sospechas de reacciones adversas detectadas fueron notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid por medio de la aplicación telemática existente en la página web de la AEMPS para tal efecto¹⁰³.

4.3.5 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

4.3.5.1 CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO POBLACIONAL

Para estudiar la farmacocinética del linezolid se planteó la construcción de un modelo poblacional con los pacientes incluidos en el estudio. Para ello fue necesaria la obtención de las siguientes muestras de sangre a lo largo de cualquier intervalo posológico durante el curso del tratamiento con linezolid:

-Administración IV: tres muestras de sangre por cada paciente. La 1ª de ellas a los 10 minutos de finalizada la infusión, la 2ª al cabo de 6h desde el inicio de la infusión, y la 3ª al cabo de 12h de iniciada la administración.

-Administración oral: cuatro muestras de sangre. La primera de ellas en el proceso final de la absorción, al cabo de 1h de la administración, la 2ª al cabo de 2h de la administración, la 3ª una vez transcurridas 6h, y la última a las 12h de la administración.

Las muestras fueron de sangre venosa, con un volumen mínimo extraído de 3 mL.

Tiempo de muestreo: las muestras se extrajeron en cualquier intervalo posológico durante el curso del tratamiento, siempre y cuando se hubiera alcanzado el estado estacionario. Se consideró que se había alcanzado el estado estacionario cuando el paciente llevaba al menos dos días en tratamiento con linezolid.

Al disponer de estudios previos acerca de la estabilidad del linezolid en muestras biológicas⁸, las muestras extraídas fueron congeladas a una temperatura de -80°C hasta su procesamiento, una vez finalizada la recogida de datos de todos los pacientes.

La construcción del modelo se realizó utilizando el método de efectos mixtos no lineales. Se trata de un método matemático-estadístico que utiliza un software específico y que permite determinar en una única etapa el conjunto de parámetros del modelo: los parámetros farmacocinéticos y de regresión, también denominados parámetros de efectos fijos, y la variabilidad interindividual y residual, también llamados parámetros de efectos aleatorios, que tengan una mayor probabilidad de producirse.

El proceso de modelización incluyó las siguientes etapas:

1. Exploración de los datos
2. Desarrollo del modelo base y evaluación del mismo
3. Desarrollo del modelo de covariables
4. Obtención del modelo final y evaluación del mismo

4.3.5.1.1 EXPLORACIÓN DE DATOS

Antes de iniciar el proceso de modelización se efectuó un análisis exploratorio de los datos disponibles de concentración plasmática vs tiempo, así como de todas las covariables registradas, con el fin de conocer la tendencia central de los datos y detectar posibles valores extremos.

La exploración gráfica de las concentraciones plasmáticas vs tiempo se realizó mediante gráficos con todos los valores de todos los pacientes superpuestos, para ver la tendencia e identificar posibles valores extremos.

La exploración de covariables se llevó a cabo mediante:

- Histogramas de las variables cuantitativas continuas.
- Diagramas de dispersión entre las distintas covariables dos a dos para detectar posibles correlaciones entre ellas.
- Estadística descriptiva completa de los valores de todas las covariables registradas así como de las dosis recibidas por los pacientes

4.3.5.1.2 DESARROLLO Y EVALUACIÓN DEL MODELO BASE

4.3.5.1.2.1 MODELO ESTRUCTURAL

Los modelos ajustados a los datos experimentales de concentración plasmática vs tiempo probados fueron los modelos de uno, dos y tres compartimentos con eliminación lineal a partir del compartimento central e incorporación del fármaco de acuerdo con una cinética de orden cero.

Para ello se probaron las siguientes subrutinas en el programa Nonmen®:

- Modelo de un compartimento: ADVAN1 TRANS2 parametrizado en términos de volumen y CL plasmático.
- Modelo de dos compartimentos: ADVAN3 TRANS4 parametrizado en términos de volúmenes en compartimento central y periférico, CL intercompartimental o distribucional y CL plasmático

- Modelo de tres compartimentos: ADVAN11 TRANS4 parametrizado en términos de volúmenes en compartimento central y periféricos, aclaramientos intercompartimentales correspondientes a los compartimentos menos profundos (distribución más rápida) y más profundos (distribución más lenta) y CL plasmático.

4.3.5.1.2.2 MODELO ESTADÍSTICO

La variabilidad interindividual asociada a los parámetros se modelizó exponencialmente asumiendo una distribución logonormal. Se probaron las matrices de varianza-covarianza diagonal y completa.

Para modelizar el error residual asociado a las concentraciones de linezolid se probaron los modelos aditivo, proporcional y combinado (aditivo + proporcional).

4.3.5.1.2.3 ESTIMAS INICIALES DE LOS PARÁMETROS

Las estimas iniciales de los parámetros de efectos fijos se establecieron en base a valores hallados en trabajos previos de la literatura.¹¹ Los valores iniciales de los parámetros de efectos aleatorios, como la varianza de la distribución de los efectos aleatorios interindividuales (ω^2) y residuales (σ^2) se establecieron considerando un error asociado del 50% expresado en coeficiente de variación. Puesto que el coeficiente de variación es igual a la raíz cuadrada de la varianza, las estimas iniciales de ω^2 y σ^2 (cuando el error se modeliza de forma proporcional) se establecieron en 0,25.

$$\omega^2 = (0,5)^2 = 0,25$$

En el caso del error residual aditivo la estima inicial considerada fue igual al límite de cuantificación de la técnica analítica utilizada para determinar las concentraciones séricas (0,5 µg/mL).

4.3.5.1.2.4 EVALUACIÓN DEL MODELO BASE

La evaluación del modelo base se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la agencia europea del medicamento (EMA)¹⁰⁴.

4.3.5.1.2.4.1 CRITERIOS NUMÉRICOS

- La selección entre modelos anidados (modelos que difieren en un solo parámetro entre ellos) se efectuó en base a la reducción del valor de la función objetiva de acuerdo con el test de razón de máxima verosimilitud. La diferencia entre los valores de función objetiva ($\Delta OFV = -2\log\text{likelihood} (-2LL)$) entre dos modelos anidados sigue una distribución de chi-cuadrado (1 grado de libertad). El nivel de significación adoptado fue $p < 0.005$, equivalente a una reducción del valor de la OFV = -7.879. La función objetiva (OBJ) da cuenta de la diferencia entre los valores de concentración observados y predichos para un grupo de individuos. Permite describir la bondad del ajuste de un modelo dado a los datos experimentales y asumiendo que el modelo es correcto, determina la máxima probabilidad de predecir los datos observados (función de máxima verosimilitud). Asimismo, permite discriminar entre los distintos modelos ajustados a los mismos datos para la selección del modelo óptimo. Puesto que de hecho, la función objetiva es igual a -2 veces el valor del logaritmo de la función de máxima verosimilitud ($-2 \cdot \log\text{likelihood}$, -2LL), cuanto menor sea su valor, mayor probabilidad de que el modelo describa adecuadamente los datos observados.
- En el caso de modelos no anidados, el criterio de selección adoptado fue el mínimo valor del criterio de información de Akaike (AIC) calculado como $-2LL + 2 \cdot N_p$, siendo N_p el número de parámetros del modelo¹⁰⁵. El modelo que proporcione el mínimo valor de AIC será el que mejor describe los datos experimentales.
- Valores razonables de los parámetros obtenidos y de la precisión en la estimación de los mismos. La precisión de los parámetros estimados se evaluó mediante el error estándar relativo o coeficiente de variación dado por la ecuación 8:

$$EER(\%) = \frac{\text{Error estándar}}{\text{Valor medio del parámetro}} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 8}$$

4.3.5.1.2.4.2 GRÁFICOS DE BONDAD DE AJUSTE

Los gráficos de la bondad de ajuste permitieron detectar desviaciones o tendencias debidas ya fuera al modelo estructural o bien al estadístico, desarrollados. Los datos observados (DV), las predicciones poblacionales (PRED) e individuales (IPRED) frente al tiempo tras la última dosis administrada fueron los gráficos más utilizados. Estos gráficos permitieron tener una impresión general del ajustado del modelo. Concretamente se analizaron las relaciones entre los valores observados (DV) frente a los predichos poblacionales (PRED) así como los valores observados frente a los predichos individuales (IPRED). Si el modelo estructural es adecuado, los datos deberían estar agrupados uniformemente alrededor de la línea de identidad a lo largo de todo el ámbito de concentraciones. El gráfico IPRED frente al tiempo tiene un mejor ajustado ya que incorpora la variabilidad interindividual necesaria para el ajuste individual de los datos. Además también se construyeron los gráficos de los residuales ponderados poblacionales condicionales vs tiempo ($CWRES = PRED - DV/W$) y los residuales individuales ponderados ($IWRES = IPRED - DV/W$) vs las predicciones individuales, siendo $W = IPRED$. En ambos casos debería existir una distribución homogénea alrededor de cero, sin ninguna tendencia. Asimismo la magnitud de los IWRES debería ser inferior a la magnitud de los CWRES.

4.3.5.1.2.4.3 VALOR DE SHRINKAGE

Se calculó el valor del shrinkage de cada parámetro estimado de acuerdo con las ecuaciones 9 y 10:

$$\varepsilon - \text{shrinkage} = 1 - SD(IWRES) \quad \text{Ecuación 9}$$

$$\eta_x - \text{shrinkage} = 1 - \left(\frac{SD(\eta_x)}{\omega} \right) \quad \text{Ecuación 10}$$

El valor de " ε -shrinkage" se utiliza para cuantificar cómo de informativo es el gráfico. Tiene un valor que va de cero a uno. Cuanto más se acerca a uno, menos informativo resulta el

gráfico. La ecuación 9 muestra el cálculo de " ϵ -shrinkage", donde SD (IWRES) es la desviación estándar de los residuales individuales ponderados (IWRES). Un valor de "shrinkage" superior al 20% supone una pérdida de significancia del gráfico IPRED vs DV¹⁰⁶.

El concepto de "shrinkage" también se aplica a la variabilidad interindividual durante la selección de covariables.

Un valor alto de " η -shrinkage" se asocia con una estimación menos fiable de la variabilidad interindividual. La ecuación 10 muestra el cálculo de " η -shrinkage" donde SD(η x) es la desviación estándar de las estimas empíricas bayesianas de la variabilidad interindividual (η) y ω es la estima poblacional del parámetro de η . Cuando los datos son muy informativos, el η -shrinkage es cero y tiende a 1 cuando son menos informativos. Cuando el η -shrinkage es alto los parámetros individuales tienden a la estima poblacional y en este caso los gráficos diagnósticos de los parámetros individuales frente a las covariables pueden ser interpretados incorrectamente.

4.3.5.1.3 DESARROLLO DEL MODELO DE COVARIABLES

Una vez desarrollado el modelo base se estudió la influencia de las variables que, desde un punto de vista fisiológico, estaban más justificadas, sobre los parámetros farmacocinéticos. Antes de su inclusión se efectuó un análisis exploratorio previo basado en:

- Identificación de posibles correlaciones entre las covariables mediante inspección visual directa de los gráficos de correlación. La selección de la covariable más apropiada entre covariables correlacionadas se basó en criterios clínicos.
- Identificación de covariables con posible significancia estadística en los parámetros farmacocinéticos mediante:
 - Gráficos exploratorios de los valores individuales de los parámetros estimados a partir del modelo base vs las covariables.
 - Análisis multivariante "Stepwise generalised additive modelling" (GAM) mediante el programa Xpose. EL GAM permite identificar relaciones estadísticamente significativas entre los valores individuales de los

parámetros farmacocinéticos y las covariables de acuerdo con el criterio de AIC.

De acuerdo con la información obtenida en el análisis exploratorio, las covariables se incluyeron en el modelo para probar su significancia estadística en el mismo.

Las covariables de tipo continuo se incluyeron de forma alométrica o bien a través de relaciones lineales. Las covariables categóricas se incluyeron de acuerdo con la ecuación 11.

$$\begin{aligned} \text{TVP}_j &= \theta_1 \quad \text{for } Z=0 \\ \text{TVP}_j &= \theta_1 \cdot \theta_2 \quad \text{for } Z=1 \end{aligned} \quad \text{Ecuación 11}$$

Siendo:

Z los valores de cada nivel de la variable categórica.

TVP_j es el valor típico del parámetro farmacocinético j para Z=0 y θ_2 es el cambio fraccional de θ_1 para Z=1.

Para describir el efecto combinado de más de una covariable sobre el mismo parámetro se utilizaron ecuaciones multiplicativas. Las covariables se incluyeron primero de forma univariante en el modelo y luego mediante procedimientos de inclusión prospectiva por etapas y eliminación retrospectiva por etapas. El nivel de significación utilizado fue de un 5% (reducción de la OFV >3.841 unidades) y 1% (aumento de la OFV >6.635 unidades) en las etapas de inclusión prospectiva y eliminación retrospectiva, respectivamente. Los criterios de discriminación entre modelos fueron los mismos considerados en el desarrollo del modelo base. Una covariable se consideró clínicamente relevante cuando dio lugar a cambios en los parámetros farmacocinéticos de como mínimo un 10%.

4.3.5.1.4 EVALUACIÓN DEL MODELO FINAL

Una vez desarrollado el modelo final se procedió a evaluar su capacidad predictiva mediante métodos de validación interna, puesto que no se disponía de un grupo externo de pacientes que permitiera efectuar una validación externa del modelo mediante predicción bayesiana¹⁰⁷. Los métodos de validación interna utilizan fundamentalmente la herramienta de la simulación. Estas técnicas se aplicaron una vez desarrollado el modelo final pero también se

aplicaron durante el desarrollo del modelo como herramienta de ayuda en la discriminación de modelos.

Por otra parte se evaluó el valor del shrinkage igual que en el modelo base.

4.3.5.1.4.1 MÉTODOS DE VALIDACIÓN INTERNA

Las técnicas de validación interna utilizadas fueron las siguientes:

4.3.5.1.4.1.1 TÉCNICA DE BOOTSTRAP

El "bootstrapping"¹⁰⁸ se utilizó para estimar los intervalos de confianza de los parámetros del modelo final. Se trata de un método de re-muestreo en que se muestrea la población original N veces. El tamaño de la muestra fue igual al de la población original de forma que en cada muestra podían existir individuos repetidos. El bootstrap puede ser de tipo paramétrico o no paramétrico. En el bootstrap paramétrico se generan pseudo-muestras distribuidas de acuerdo con la distribución del modelo desarrollado (distribución normal), mientras que en el no paramétrico se realiza a partir del archivo de datos originales. En nuestro caso se aplicó un bootstrapping no paramétrico. El modelo se ajustó a los datos de cada pseudo-muestra y se estimaron los mismos parámetros que en la población original para cada una de las muestras. A partir de dichos valores se calculó la media de los valores muestrales y los intervalos de confianza asociados a dicha media.

4.3.5.1.4.1.2 EVALUACIÓN VISUAL PREDICTIVA CORREGIDA POR LA PREDICCIÓN (PCVPC)

La evaluación predictiva consistió en múltiples simulaciones a partir del modelo y distribuciones de referencia de las mismas características que los datos experimentales. La evaluación visual predictiva corregida por la predicción (predcorr-vpc) consistió en un gráfico diagnóstico en el que se superponen las concentraciones experimentales frente al tiempo junto con el decurso de los intervalos de predicción de los datos simulados frente al tiempo todos ellos normalizados por las predicciones típicas del modelo, en distintos intervalos considerados para la variable independiente¹⁰⁹. Esta aproximación permitió el diagnóstico tanto de los efectos fijos como de los efectos aleatorios del modelo.

4.3.5.2 SIMULACIONES A PARTIR DEL MODELO DESARROLLADO

A partir del modelo final desarrollado se fijaron los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos y se simularon las concentraciones séricas alcanzadas en 1000 pacientes de características similares a los de la población de estudio, tras la administración de los siguientes regímenes de dosificación: 400 mg/12h, 600 mg/12h, 800 mg/12h y 800 mg/24h. A partir de los datos simulados, y teniendo en cuenta los posibles valores de la CMI de linezolid para algunos de los microorganismos aislados con más frecuencia en las infecciones para las que está indicado, se calcularon los porcentajes de tiempo en los que las concentraciones séricas estuvieron por encima de la CMI para cada régimen de dosificación. Los resultados obtenidos se representaron gráficamente y a partir de ellos se estimó el régimen de dosificación óptimo para una cobertura terapéutica del paciente. Así mismo, se determinó el cociente AUC/CMI para cada uno de los regímenes de dosificación señalados anteriormente, para las CMI de 2 y 4 µg/mL.

4.3.6 DETERMINACIONES ANALÍTICAS

4.3.6.1 DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LINEZOLID

Las concentraciones séricas de linezolid se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa. Las condiciones de trabajo establecidas fueron las siguientes: velocidad de flujo de la fase móvil 1 mL/min, temperatura de la columna 25°C y una longitud de onda de detección de 251 nm.

En base a estudios farmacocinéticos previos^{3,5,7-9,15} se consideró que el rango más adecuado de concentraciones para validar la técnica analítica debía estar entre 40 y 0,5 µg/mL.

A partir de linezolid base puro se preparó una solución madre en agua destilada, con una concentración de 2 mg/mL. la cual sirvió de punto de partida para la preparación de siete calibradores acuosos, de las siguientes concentraciones: 40 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL y 0,5 µg/mL. Con estos calibradores se construyó una recta de calibración en agua, que sirvió de referencia para la elaboración y control de la recta de calibración en suero.

4.3.6.1.1 PREPARACIÓN DE LA MUESTRA, LOS CALIBRADORES SÉRICOS Y LOS CONTROLES

Todos los calibradores y controles fueron sometidos al mismo tratamiento previo que las muestras, el cual consistió en una desproteínización con acetonitrilo en proporción 1/1 (v/v) y posterior centrifugación a 14.000 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente.

Partiendo de la misma solución madre utilizada anteriormente se prepararon siete calibradores en suero, de las siguientes concentraciones: 40 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL, 5 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL y 0,5 µg/mL.

Para el estudio de la precisión y la exactitud se prepararon tres controles en suero de las siguientes concentraciones: 0,75 µg/mL, 6 µg/mL y 25 µg/mL.

El suero utilizado para la preparación de los siete calibradores y de los tres controles se obtuvo a partir de voluntarios sanos que no tomaban ningún tipo de medicación.

4.3.6.1.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

El método analítico se validó de acuerdo a las normas de la FDA para ensayos bioanalíticos^{110,111}.

4.3.6.1.2.1 LINEALIDAD

Se analizaron todos los calibradores séricos un total de cinco veces durante tres días consecutivos, y los resultados obtenidos se utilizaron para ajustar la recta de calibración en suero, mediante mínimos cuadrados lineales. Se realizó un estudio de la pendiente y de la ordenada en el origen de dicha recta de calibración, así como un análisis de la varianza de la regresión.

4.3.6.1.2.2 EXACTITUD

Para evaluar la exactitud, definida como el grado de concordancia entre la concentración real esperada de linezolid en la muestra, y la obtenida experimentalmente, se procedió al análisis repetido de tres controles de concentraciones conocidas en un mismo día, realizándose cinco

determinaciones de cada uno de los controles. A partir de los resultados obtenidos se calculó la exactitud (% error relativo medio) mediante la ecuación 12:

$$Erm\% = \frac{[LNZ\ Experimental] - [LNZ\ Teórica]}{[LNZ\ Teórica]} \times 100 \quad \text{Ecuación 12}$$

Siendo: Erm la exactitud o error relativo medio, [LNZ Experimental] la concentración de linezolid obtenida (mg/L) y [LNZ Teórica] la concentración de linezolid teórica del calibrador (mg/L). El Erm no debería superar el 15%.

Se obtuvieron también los porcentajes de recuperación para cada uno de los calibradores, calculándose la media y la desviación estándar, así como el coeficiente de correlación de Pearson entre la concentración teórica y la concentración experimental obtenida.

4.3.6.1.2.3 PRECISIÓN

Para evaluar la precisión, definida como el grado de concordancia entre las concentraciones de linezolid obtenidas en una misma muestra en diferentes días y bajo distintas condiciones, se realizó un estudio de repetibilidad y reproducibilidad del método analítico; para ello se analizaron los controles durante tres días consecutivos: cinco determinaciones de cada control el día uno y tres determinaciones de cada control los días dos y tres, calculando los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo para cada nivel de concentración, mediante la ecuación 13.

$$\%CV = \left(\frac{SD}{X} \times 100 \right) \quad \text{Ecuación 13}$$

Siendo: SD la desviación estándar de la concentración y X el valor medio de las concentraciones analizadas (mg/L).

La precisión determinada en cada nivel de concentración no debe superar el 15% del CV.

4.3.6.1.2.4 ESPECIFICIDAD

Para evaluar la especificidad del método se comparó visualmente una muestra de suero en blanco con una muestra de suero con linezolid, con el fin de descartar la presencia de cualquier interferencia en la matriz biológica que pudiera interferir en la cuantificación de linezolid.

4.3.6.1.2.5 LIMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

La sensibilidad se estableció determinando el **límite de cuantificación**, definido como la mínima concentración de analito que puede ser detectada y cuantificada con una exactitud y precisión aceptables. Éste se obtuvo mediante el método de Lang y Bolton¹¹². El criterio para establecer el límite de cuantificación según este método tiene en cuenta dos factores: por una parte las posibles interferencias o ruido de fondo en la línea base del cromatograma, y por otra parte la reproducibilidad de la respuesta. La variabilidad de la respuesta se evalúa comparando la respuesta media obtenida en el cromatograma con una concentración muy baja, con la desviación estándar calculada a partir de las respuestas a esa concentración. Si la respuesta media no es igual o superior a tres veces la desviación estándar, esta concentración no podría ser aceptada como límite de cuantificación.

El **límite de detección** se determinó mediante el cálculo de la razón señal del analito-ruido, comparando la señal de una muestra con una concentración conocida de analito con la señal de una muestra en blanco. Se consideró aceptable una razón señal-ruido de 2:1.

Estudios de validación previos⁸ han demostrado la selectividad de esta técnica analítica en presencia de otros posibles fármacos: antirretrovirales, inmunosupresores, antifúngicos (voriconazol, posaconazol y fluconazol), antivirales (ganciclovir), antibióticos (trimetoprim, sulfametoxazol) y tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida).

4.3.6.2 DETERMINACIÓN DE LAS COVARIABLES CLÍNICAS

4.3.6.2.1 GOT

La enzima aspartato aminotransferasa (AST ó GOT) se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, principalmente en el hígado, corazón, músculo y riñón, por lo que sus niveles séricos se ven aumentados en caso de enfermedades que afecten a estos tejidos.

Para su determinación a partir de muestras de plasma o suero se utilizó una técnica previamente validada y automatizada, cuyo test cumplía con las recomendaciones de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Mediante esta técnica se mide la reducción de la absorbancia que se produce en la reacción 1, catalizada por la malato deshidrogenasa (MDH):



El oxalacetato de la reacción anterior se forma a partir de la reacción 2, catalizada por la AST:



De manera que la velocidad de oxidación del NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la AST.

El intervalo de medición de la técnica es de 5-700 U/l.

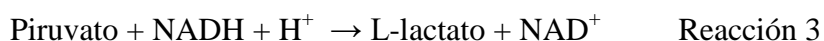
Más datos acerca de la técnica analítica y su precisión se pueden consultar en el Manual de Uso del Cobas C501 (Versión 9, 2011)¹¹³.

4.3.6.2.2 GPT

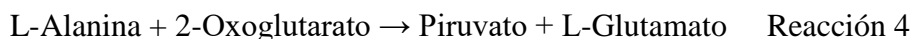
La enzima alanina aminotransferasa (ALT ó GPT) también se encuentra en tejidos de varios tipos, especialmente en el hígado, siendo más específica del hígado que la GOT.

Para su determinación a partir de muestras de plasma o suero se utilizó una técnica previamente validada y automatizada, cuyo test cumplía con las recomendaciones de la

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Mediante esta técnica se mide la reducción de la absorbancia que se produce en la reacción 3, catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH):



El piruvato de la reacción anterior se forma a partir de la reacción 4, catalizada por la ALT:



De manera que la velocidad de oxidación del NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la ALT.

El intervalo de medición de la técnica es de 5-700 U/l.

Más datos acerca de la técnica analítica y su precisión se pueden consultar en el Manual de Uso del Cobas C501 (Versión 9, 2011)¹¹³.

4.3.6.2.3 CREATININA SÉRICA

Para la determinación de la creatinina sérica se utilizó un método automatizado previamente validado, basado en el método de Jaffé. Este método se basa en que la creatinina, en solución alcalina, forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. De manera que la tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina. Para corregir las reacciones inespecíficas por cromógenos diferentes a la creatinina en suero y plasma, como las proteínas y cetonas, los resultados para suero o plasma se corrigen en -26 $\mu\text{mol/l}$ (-0,3 mg/dl).

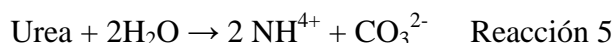
El intervalo de medición de la técnica en suero o plasma es de 0,17-24,9 mg/dl, aunque en la programación del analizador el límite técnico se ha definido como 0,47-25,2 mg/dl debido al factor de 0,3 mg/dl.

Más datos acerca de la técnica analítica y su precisión se pueden consultar en el Manual de Uso del Cobas C501 (Versión 9, 2011)¹¹³.

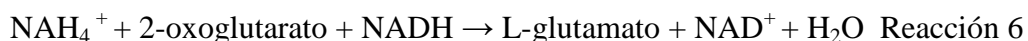
4.3.6.2.4 UREA

La urea es el principal producto terminal del metabolismo del nitrógeno proteico. Para su determinación en muestras de plasma o suero se utilizó una técnica previamente validada y automatizada basada en el test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa.

La urea es hidrolizada por la ureasa a amonio y carbonato, mediante la reacción 5:



En una segunda reacción (reacción 6), el 2-oxoglutarato reacciona con amonio en presencia de la glutamato deshidrogenasa y la coenzima NADH para producir L-glutamato. En esta reacción, por cada mol de urea hidrolizada se oxidan dos moles de NADH a NAD^+ .



La tasa de reducción de la concentración de NADH es directamente proporcional a la concentración de urea en la muestra y se mide fotométricamente.

El intervalo de medición de esta técnica en suero o plasma es de 0,5-40 mmol/l. Para analizar muestras con concentraciones superiores se utiliza la función de repetición, que consiste en diluir la muestra mediante una dilución 1:3. Los resultados de las muestras diluidas con la función de repetición se multiplican automáticamente por el factor de 3.

Más datos acerca de la técnica analítica y su precisión se pueden consultar en el Manual de Uso del Cobas C501 (Versión 9, 2011)¹¹³.

4.3.6.3 DETERMINACIONES MICROBIOLÓGICAS

Para la realización de los antibiogramas se utilizó un sistema automático de identificación bioquímica y sensibilidad por microdilución, obteniéndose los datos de CMI para cada antibiótico en los microorganismos aislados.

4.4 INSTALACIONES Y MATERIAL UTILIZADO

4.4.1 INSTALACIONES

El estudio de utilización, efectividad y seguridad se realizó en el HCDGU.

La determinación de las concentraciones séricas de linezolid se realizó en el Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios del HCDGU.

La determinación de los parámetros bioquímicos (GOT, GPT, urea y creatinina sérica) para el análisis farmacocinético se realizó en el laboratorio del HCDGU.

La determinación de las CMI de los antibióticos para cada uno de los microorganismos aislados se realizó en el laboratorio de microbiología del HCDGU.

Para la construcción del modelo poblacional se contó con el apoyo del departamento de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

4.4.2 MATERIAL

Para responder al objetivo principal del estudio, y a los secundarios de efectividad y seguridad se obtuvo la información mediante consulta de la historia clínica de los pacientes.

Los parámetros bioquímicos (GOT, GPT, urea y creatinina sérica) se determinaron mediante un autoanalizador Cobas C501 de Roche®, a partir de muestras de plasma o suero procedentes de la rutina clínica. Todos los reactivos, calibradores y controles utilizados se proporcionaron listos para su uso por el laboratorio Roche®. Más información acerca de estos productos y las referencias de cada uno de ellos se puede encontrar en el Manual de Uso del Cobas C 501 (Versión 9, 2011)¹¹³.

Para la obtención de los datos microbiológicos se utilizó un sistema automático Micro Scan Walk Away 96 de la casa Beckman Coulter®.

Para la extracción de las muestras de sangre del estudio farmacocinético se utilizaron tubos de bioquímica (sin anticoagulante).

Las concentraciones séricas de linezolid se analizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase reversa, con un sistema de detección por espectrofotometría de absorción en la región ultravioleta-visible.

El sistema cromatográfico empleado fue un modelo integrado de Beckman Coulter System Gold® constituido por un autoinyector, un sistema de bombeo con dos bombas de alta presión, un detector espectro-fotométrico de diodos en mosaico y estación de control sobre IBM PC 300. Para la separación cromatográfica se empleó una columna LiCHros-pher® 100 RP-8 (5µm) LiCHroCART® 250-4 y una precolumna LiCHrospher® 100 RP-8 (5µm) LiCHroCART® 50-4 (Merck®). Como fase móvil se utilizó una mezcla de agua con tampón fosfato (pH 7.0) 0.05 M y acetonitrilo en una proporción de 30/70 (v/v).

La centrifugación de la muestra se realizó en una microcentrífuga: Micro Centrifugette, de la casa A.L.C International S.L. modelo 4214.

El análisis de los resultados de concentración plasmática de linezolid vs tiempo se ha llevado a cabo mediante la aproximación de los modelos no lineales de efectos mixtos implementada en el programa NONMEM versión 7.2. Para la exploración inicial de los datos y el diagnóstico y validación de los modelos desarrollados durante todo el proceso así como del modelo final, se han utilizado los siguientes programas: R versión 3.0.0; el paquete de R, Xpose 4.2.0 y el programa Pearl-speak for nonmem.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se emplearon la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y la amplitud intercuartil, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de las mismas determinado con el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para determinar la diferencia entre las medianas de edad en función del sexo se utilizó el test U de Mann Whitney, para muestras independientes. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas.

Para estudiar la asociación entre la adecuación a la ficha técnica o la adecuación a las GPC en función de las diferentes variables recogidas en el estudio: sexo, edad categorizada, servicio solicitante, tipo de infección (nosocomial o adquirida en la comunidad), tipo de tratamiento (de inicio o de rescate, empírico o dirigido), localización de la infección y características microbiológicas (factores de riesgo para SARM, microorganismos aislados) se realizó el test de chi-cuadrado, mediante el análisis de las tablas de contingencia.

La relación entre la duración del tratamiento, expresada como variable categórica binaria (categoría 1: duración < 10 días; categoría 2: duración ≥ 10 días) y la aparición de SRAL (sospecha de reacciones adversas a linezolid), expresada como variable categórica binaria (categoría 1: ausencia de SRAL; categoría 2: SRAL) se analizó con la prueba Chi-cuadrado de comparación de dos proporciones, mediante el análisis de la tabla de contingencia.

Las relaciones entre las concentraciones séricas (C_{max} y C_{min}) y la efectividad del tratamiento o la aparición de SRAL, se analizaron mediante una regresión logística. El criterio de bondad de ajuste del modelo fue el índice R^2 de Cox y Snell corregido. La significación global del modelo vino dada por la “prueba de la razón de verosimilitud”, mediante el estadístico Chi-cuadrado del modelo.

Para analizar la efectividad clínica en función de la adecuación a FT, GPC, edad categorizada y localización de la infección se empleó el test de Chi-cuadrado, mediante el análisis de las tablas de contingencia.

Con el fin de determinar la relación entre las concentraciones séricas de linezolid y el área de los picos del cromatograma, se realizó una regresión lineal con la estimación del cuadrado de su coeficiente de regresión (r^2).

En el estudio de la linealidad de la técnica analítica para la determinación de las concentraciones séricas de linezolid se empleó la t de Student para muestras independientes con el fin de ver si la pendiente y la ordenada en el origen eran significativamente distintas de cero, y el efecto se valoró mediante la diferencia de medias. Para ver la asociación lineal en el rango de concentraciones séricas estudiado se realizó el test F de Snedecor (ANOVA). Para ver la exactitud de la técnica analítica se estudio la asociación entre las concentraciones teóricas y las experimentales obtenidas, mediante el test de correlación de Pearson.

En todos los casos, como grado de significación estadística se empleó un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 15.

4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del estudio farmacocinético fue necesaria la obtención de tres o cuatro muestras de sangre del paciente, dependiendo de si la administración era por vía i.v u oral respectivamente, por lo que sólo se planteó la inclusión en el estudio a aquellos pacientes en los que no existía ninguna contraindicación clínica para la obtención de dichas muestras. Cada paciente o, en su defecto, los familiares legalmente autorizados, fueron informados, verbalmente y por escrito, de la finalidad del estudio y de los beneficios y riesgos derivados de su participación en el mismo. Y finalmente, sólo se incluyeron en el estudio aquéllos pacientes que dieron su consentimiento para participar en el mismo, mediante la firma de la Hoja de Consentimiento Informado del Paciente.

El presente estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) dependiente de la Inspección General de Sanidad, de acuerdo a lo establecido en las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y en las normas de las “International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies”. Se acataron las directrices de las buenas prácticas clínicas (BPCs), así como las indicaciones que se detallan en la declaración de Helsinki. También se siguieron las recomendaciones publicadas en la Orden SAS/3470¹¹⁴ sobre los estudios postautorización de tipo observacional para

medicamentos de uso humano, concernientes a la clasificación de este tipo de estudios. Para ello, el investigador principal se puso en contacto con la AEMPS, la cual dictaminó que al tratarse de una investigación unicéntrica en el Hospital Central de la Defensa, no le era de aplicación dicha normativa.

4.7 PROTECCIÓN DE DATOS

Toda la información relativa a la identidad de los pacientes o a su enfermedad ha sido tratada de manera confidencial, de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”.

En el cuaderno de recogida de datos, cada paciente fue identificado con un código numérico. Dicho código era el mismo que figuraba en la base de datos que se generó para realizar el estudio, de manera que nadie pudiera desvelar la identidad de ninguno de los participantes, salvo el investigador principal del estudio.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA

5.1.1 EDAD Y SEXO

Durante el periodo de seguimiento del estudio 84 pacientes iniciaron tratamiento con linezolid, 47,6% mujeres, con una mediana de edad de 79,5 años (IQR 15,21; Min 37,2 Max 101,3).

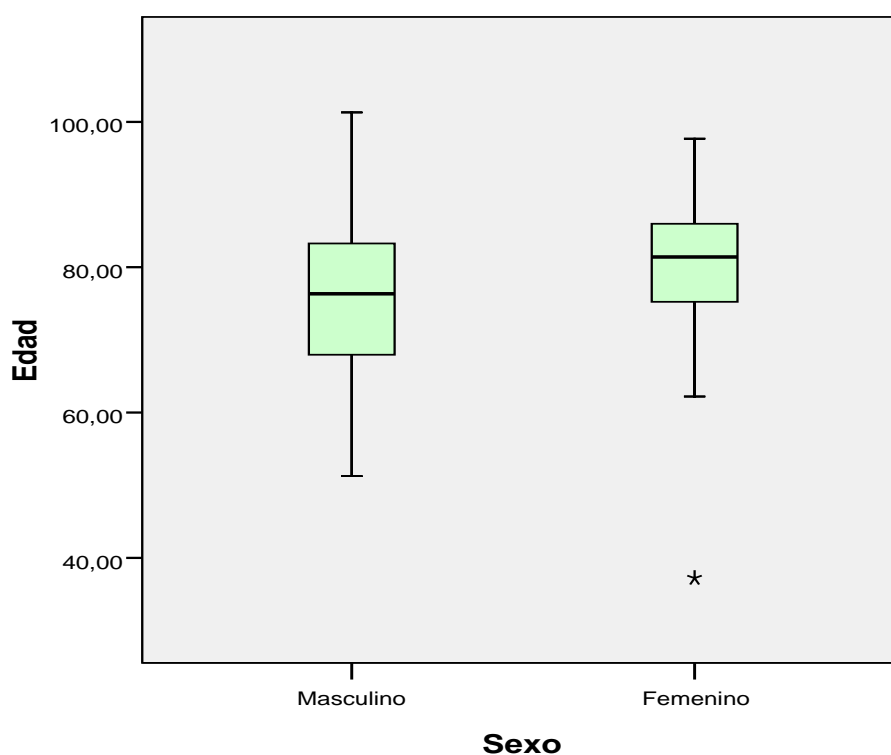


Figura 10. Box-Plot de la edad por grupos de sexo

La mediana de edad en función del sexo fue algo superior en las mujeres que en los hombres, sin que esta diferencia resultara estadísticamente significativa ($p=0,069$)

5.1.2 MOTIVO DE INGRESO

Se observa una notable variabilidad en cuanto al motivo de ingreso de los pacientes incluidos en la muestra del estudio. En la figura 11 se observa que el motivo de ingreso más frecuente obedeció a causas respiratorias (infección respiratoria, insuficiencia respiratoria aguda, EPOC reagudizado), quirúrgicas e IPPB.

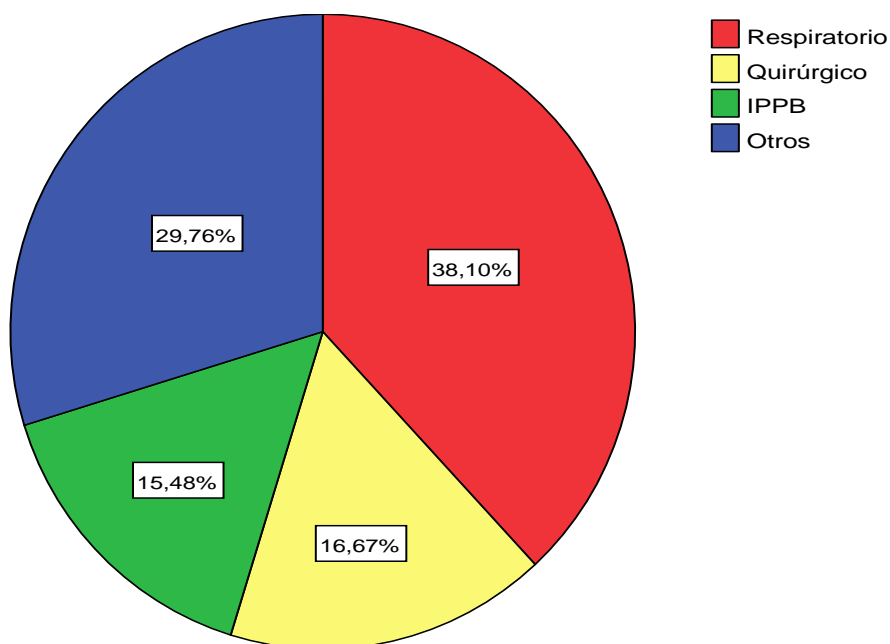


Figura 11. Diagrama de sectores del motivo de ingreso agrupado por frecuencias

En la categoría “otros” se incluyen los siguientes: infección del SNC (n=4), infección de prótesis (n=3), tumoración inguinal (n=1), traumatismo craneoencefálico (n=2), fiebre sin foco en paciente oncológico (n=1), obstrucción intestinal (n=2), cuadro constitucional (n=1), neutropenia febril (n=1), renal (n=3), shock séptico (n=2), cardiológico (n=2), hematoma postquirúrgico (n=1), parotiditis supurativa (n=1) y mal estado general (n=1).

5.1.3 SERVICIO CLÍNICO

La figura 12 muestra la distribución de los casos por servicio clínico. Fue el servicio de medicina interna el que más tratamientos inicio, seguido de la UCI, traumatología y ortopedia y cirugía general.

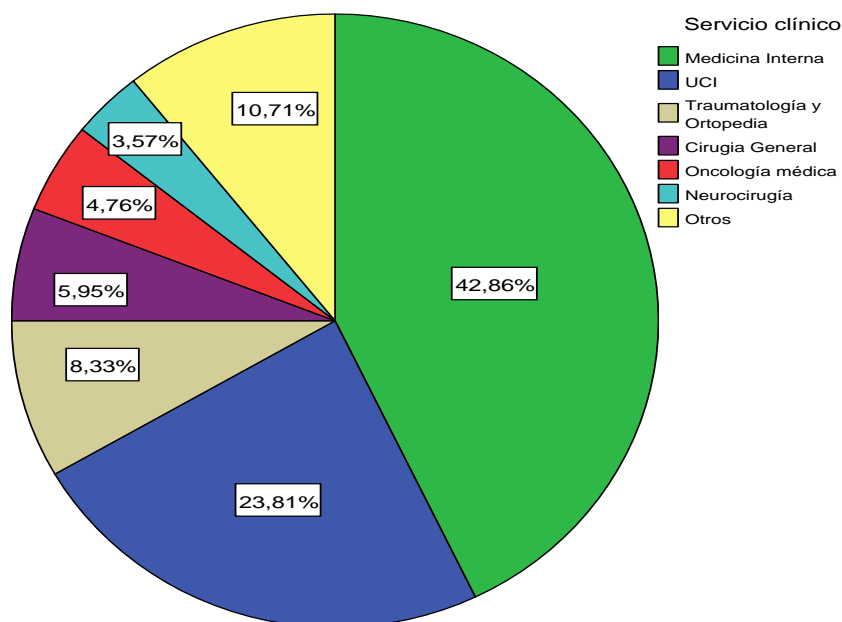


Figura 12. Diagrama de sectores de los diferentes servicios de ingreso agrupados por frecuencias

En la categoría “otros” se incluyen los siguientes: neurología (n=1), hematología (n=1), cirugía plástica (n=2), reumatología (n=1), cirugía vascular (n=2), cirugía maxilofacial (n=1) y otorrinolaringología (n=1).

5.1.4 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON LINEZOLID

5.1.4.1 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La mediana de duración del tratamiento fue de 9 días (IQR 8; Min 1, Max 92). La principal vía de administración para iniciar el tratamiento fue la vía i.v, 96,4%, frente a un 3,6% de vo. La mayoría, 81,5%, continuaron el tratamiento iv hasta el final. Se

realizó terapia secuencial en el 18,5% de los casos, con una mediana de días de administración iv de 8 (IQR 11; Min 1, Max 55).

5.1.4.2 CONSUMO DE LINEZOLID

El consumo global expresado en DDD/100 estancias durante el año 2012 se muestra en la tabla 15:

Tabla 15. Consumo de linezolid durante el año 2012

Servicios	Solución 200 mg/mL (300 mL)	Comprimidos 600 mg
UCI	10.93	0
Planta 13	1.79	0.33
Todos-UCI	0.78	0.75
Total	1.01	0.73

5.1.4.3 TIPO DE TRATAMIENTO

Un 78% (n=64) de los tratamientos se iniciaron de forma empírica, sin antibiograma previo, frente a un 22% (n=18) de tratamientos dirigidos. Se llevo a cabo desescalada del tratamiento tras conocer el resultado del cultivo en un 9,5 % (n=8) de los casos, aunque si tenemos en cuenta sólo aquellos casos en los que era posible llevar a cabo la desescalada (n=20) dicho porcentaje asciende a un 40%, pues en un 73,8% (n=62) estaba justificada la ausencia de desescalamiento debido a diferentes causas, como no llegar a aislar el agente etiológico o la presencia de una función renal deteriorada junto a una CMI para vancomicina ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$.

En el 18,3% (n=15) de los casos el linezolid fue el tratamiento antibiótico inicial, frente a un 81,7% (n=67) de casos en los que primero se utilizo otro antibiótico para tratar la indicación y después se empleó linezolid, como segundo, tercer o cuarto escalón. De aquellos pacientes en los que el tratamiento con linezolid se utilizó de rescate, en un 17,9% (n=12) de casos se utilizó vancomicina como tratamiento de primera línea, siempre en combinación con otros antibióticos. El 34,3% (n=23) de pacientes recibieron antes dos agentes antibacterianos, un 28,4% (n=19) recibieron antes tres agentes

antibacterianos, un 25,4% (n=17) recibieron antes un agente antibacteriano, y el 11,9% (n=8) restante recibieron antes cuatro o más agentes antibacterianos. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia antes que el linezolid fueron: meropenem (n=26), levofloxacino (n=21), piperacilina-tazobactam (n=21), ceftriaxona (n=16), vancomicina (n=12) y clindamicina (n=11), tal y como muestra la figura 13.

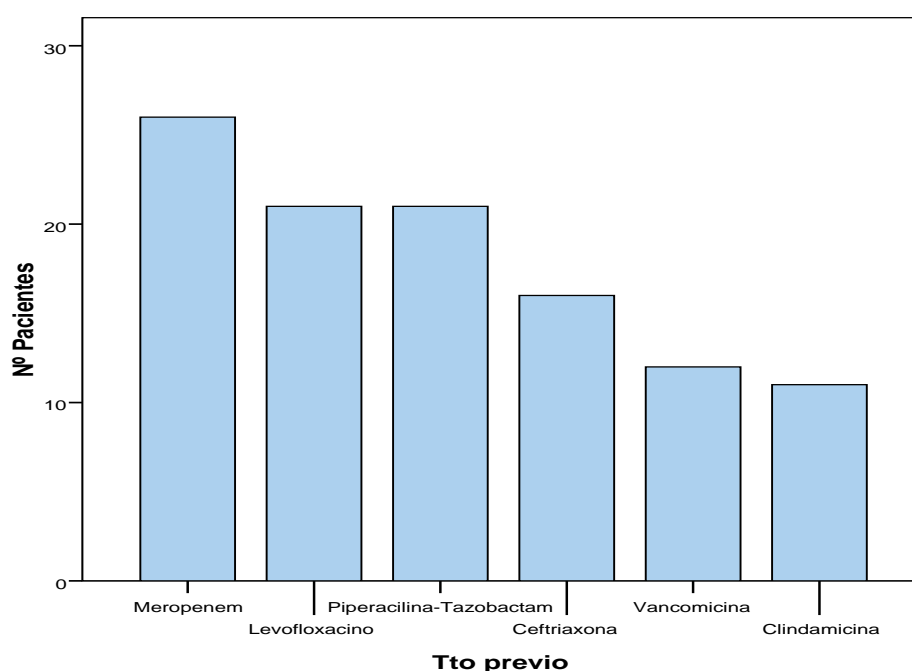


Figura 13. Diagrama de barras de los tratamientos iniciales más empleados

5.1.4.4 TRATAMIENTO CONCOMITANTE

En la mayoría de los casos (86,9%) el linezolid se utilizó en combinación con otros agentes antimicrobianos. El antibacteriano que se asoció con más frecuencia a linezolid fue el meropenem en un 52,4% (n=44) de los casos, seguido del levofloxacino (11,9%) y de la piperacilina-tazobactam (8,3%).

5.1.5 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

5.1.5.1 TIPO DE INFECCIONES

En base a su localización, la mayoría de infecciones fueron de origen respiratorio (47,6%), seguidas de las IPPB (25,6%) y, en mucha menor medida, las infecciones de prótesis (6,1%), infecciones del SNC (4,9%), sepsis (4,9%), osteomielitis (2,4%), absceso pulmonar (2,4%), infecciones urinarias (1,2%), bacteriemia (1,2%) y pancreatitis (1,2%). Un 2,4% fueron infecciones no localizadas.

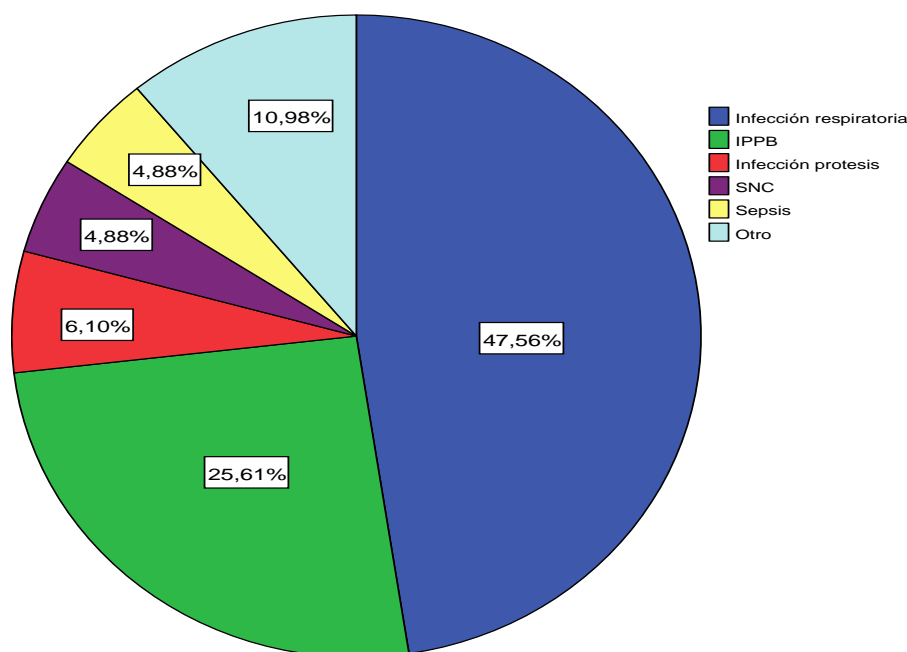


Figura 14. Diagrama de sectores de los sitios más frecuentes de localización de las infecciones

En función de su origen, la mayoría de infecciones fueron de tipo nosocomial, 65,85% (n=54).

Hubo dos casos de utilización de linezolid como profilaxis quirúrgica: en el primero de ellos se pautó linezolid previo a la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal en un paciente con meningitis postquirúrgica. En el segundo de los casos se

prescribió linezolid previo a la colocación de un injerto de piel en un paciente que había tenido una celulitis y fascitis necrotizante.

5.1.5.2 CULTIVOS REALIZADOS

En la mayoría de pacientes se realizó algún cultivo antes o durante el tratamiento con linezolid (90,2%). La mediana de cultivos realizados por paciente fue de 3 (IQR 3; Min 0, Max 12). En un 30,5% (n=25) de los casos no se llegó a aislar ningún microorganismo. Se aisló SARM en un 16,9% (n=14) de los casos. La tabla 16 muestra los microorganismos aislados con mayor frecuencia:

Tabla 16. Microorganismos aislados con más frecuencia en los pacientes del estudio

Microorganismo	Nº pacientes en que se aísla
<i>Cándida albicans</i>	22
SARM	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
<i>Enterococcus faecium</i>	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Cándida species, not albicans</i>	3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
<i>Bacteroides fragilis</i>	3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
Otros	1

En un 40,2% (n= 33) de los casos se aislaron cocos Gram positivos.

En las tablas 17-22 se muestran las CMI encontradas para cada uno de los cocos Gram + aislados.

Tabla 17. CMI de linezolid y vancomicina para los cocos Gram + aislados

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Linezolid (n/N;%)				CMI Vancomicina (n/N;%)		
<i>SARM</i>	14	2(1/14; 7,1%)	4(11/14; 78,6%)	>4(2/14; 14,3%)**		≤1(2/14;14,3%)	0,5(4/14; 28,6%)	2(8/14; 57,1%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	NC (1/1; 100%)				NC (1/1; 100%)		
<i>Enterococcus faecium</i>	7	≤1(1/7; 14,3%)	2(5/7; 71,4%)		NC(1/7; 14,3%)	≤1(7/7;100%)		
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	2(1/2; 50%)		_(1/2; 50%)		≤1 (1/2; 50%)		_(1/2; 50%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2(3/3;100%)				≤1(2/3;66,7%)		4(1/3; 33,3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	≤1(1/7; 14,3%)	2(3/7; 42,9%)	4(2/7; 28,6%)	>4(1/7; 14,3%)**	2(6/7;85,7%)		4(1/7; 14,3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	≤1(1/5; 20%)	2(1/5; 20%)	4(2/5; 40%)	>4(1/5; 20%)**	≤1(2/5;40%)		2(3/5; 60%)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	2(1/1;100%)				2(1/1; 100%)		
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	NC(1/1; 100%)				NC(1/1; 100%)		
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	2(1/1;100%)				≤1(1/1;100%)		

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tabla 18. CMI de teicoplanina y trimetoprima-sulfametoxazol para los cocos Gram + aislados

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Teicoplanina(n/N;%)			CMI Cotrimoxazol(n/N;%)		
<i>SARM</i>	14	≤1(10/14;71,4%)	2(4/14; 28,6%)		≤1/19(14/14; 100%)		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	NC (1/1; 100%)			NC (1/1; 100%)**		
<i>Enteroccus faecium</i>	7	≤1(7/7;100%)			≤2/38(1/7; 14,3%)	>4/76(2/7; 28,6%)**	_(4/7; 57,1%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	≤1(1/2; 50%)	_(1/2; 50%)		≤1/19(1/2; 50%)		NC(1/2; 50%)**
<i>Enteroccu faecalis</i>	3	≤1(3/3;100%)			≤1/19(1/3; 33,3%)		_(2/3;66,7%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	4(3/7; 42,9%)	8(3/7; 42,9%)	16(1/7; 14,3%)*	≤1/19(2/7; 28,6%)		>4/76(5/7; 71,4%)**
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	≤1(5/5;100%)			≤1/19(5/5; 100%)		
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	≤1(1/1;100%)			4/76(1/1; 100%)**		
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	NC(1/1; 100%)			NC(1/1; 100%)		
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	≤1(1/1;100%)			≤1/19(1/1; 100%)		

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tabla 19. CMI de tetraciclina y quinupristina/dalfopristina para los cocos Gram + aislados

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Tetraciclina(n/N;%)			CMI Quinupristina/Dalfopristina(n/N;%)		
SARM	14	≤1(12/14; 85,7%)	2(1/14; 7,1%)	>8(1/14; 7,1%)**	≤0,5(5/14; 35,7%)	1(5/14; 35,7%)	>2(4/14; 28,6%)**
Staphylococcus haemolyticus	1	NC (1/1; 100%)**			NC (1/1; 100%)		
Enterococcus faecium	7	≤1(6/7;85,7%)		>8(1/7;14,3%)**	≤0,5(2/7;28,6%)	1(4/7;57,1%)	2(1/7;14,3%)*
Staphylococcus hominis	2	≤1 (1/2; 50%)		_(1/2; 50%)	≤0,5 (1/2; 50%)		_(1/2; 50%)
Enterococcus faecalis	3	>8(3/3;100%)**			>2(3/3;100%)**		
Staphylococcus epidermidis	7	≤1(3/7;42,9%)	2(1/7; 14,3%)	4(3/7; 42,9%)	≤0,5(4/7; 57,1%)	1(2/7 ;28,6%)	>2(1/7; 14,3%)**
Staphylococcus aureus	5	≤1(5/5;100%)			≤0,5(1/5; 20%)	1(2/5; 40%)	2(1/5; 20%)* >2(1/5; 20%)**

Tabla 19. Continuación

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Tetraciclina(n/N;%)	CMI Quinupristina/Dalfopristina(n/N;%)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	≤1(1/1;100%)	1(1/1;100%)
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	NC(1/1; 100%)	_(1/1;100%)
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	>8(1/1;100%)**	2(1/1;100%)*

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tabla 20. CMI de cloxacilina y eritromicina para los cocos Gram + aislados

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Cloxacilina(n/N;%)		CMI Eritromicina(n/N;%)		
SARM	14	>2(1/14;7,1%)**	_(13/14;92,9%)	≤0,25(2/14; 14,3%)	0,5(1/14; 7,1%)	>4(11/14; 78,6%)**
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	NC (1/1; 100%)**		NC (1/1; 100%)**		
<i>Enterococcus faecium</i>	7	>2(1/7;14,3%)**	_(6/7;85,7%)	>4(6/7;85%)**		_(1/7;14,3%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	_(2/2;100%)		≤0,25(1/2; 50%)		_(1/2;50%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	>2(1/3;33,3%)**	_(2/3;66,7%)	0,5(2/3;66,7%)		1(1/3;33,3%)*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	>2(4/7;42,9%)**	_(3/7;57,1%)	0,5(1/7; 14,3%)	1(1/7;14,3%)*	>4(5/7;71,4%)**
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	0,5(2/5;40%)	_(3/5;60%)	≤0,25(2/5; 40%)	0,5(1/5;20%)	>4(2/5;40%)**
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	>2(1/1;100%)**		>4(1/1;100%)**		
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	_(1/1; 100%)		NC(1/1; 100%)		
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	_(1/1;100%)		≤0,25(1/1;100%)		

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tabla 21. CMI de ciprofloxacino y clindamicina para los cocos Gram + aislados

Microorganismo o Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Ciprofloxacino(n/N;%)		CMI Clindamicina(n/N;%)				
SARM	14	1(1/14; 7,1%)	>2(13/14; 92,9%)**	0,5(2/14; 14,3%)	1(4/14; 28,6%)*	2(1/14; 7,1%)*	>2(6/14; 42,9%)**	_(1/14; 7,1%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	NC (1/1; 100%)**		NC (1/1; 100%)**				
<i>Enterococcus faecium</i>	7	>2(7/7;100%)**		_(7/7;100%)				
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	≤0,5(1/2; 50%)	NC(1/2;50%)	≤0,25(1/2;50%)		_(1/2;50%)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1(3/3;100%)		>2(1/3;33,3%)**		_(2/3;66,7%)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	>2(7/7;100%)**		0,5(3/7;42,9%)		>2(4/7;57,1%)**		
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	≤0,5(4/5; 80%)	>2(1/5;20%)**	≤0,25(1/5; 20%)	0,5(1/5; 20%)	1(1/5; 20%)*	2(1/5; 20%)**	>2(1/5; 20%)**
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	>2(1/1;100%)**		>2(1/1;100%)**				
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	_(1/1; 100%)		_(1/1;100%)				
<i>Enterococcus raffinosis</i>	1	1(1/1;100%)		_(1/1;100%)				

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tabla 22. CMI de ampicilina para los cocos Gram + aislados

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Ampicilina(n/N;%)	
SARM	14	>8(14/14;100%)**	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	NC (1/1; 100%)**	
<i>Enterococcus faecium</i>	7	>8(7/7;100%)**	
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	>8(1/2;50%)**	_(1/2;50%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	≤1(3/3;100%)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	>8(7/7;100%)**	

Tabla 22. Continuación

Microorganismo Aislado	Nº Pacientes (N)	CMI Ampicilina(n/N;%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	>8(4/5;60%)**	_(1/5;40%)
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	>8(1/1;100%)**	
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	_(1/1;100%)	
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	>8(1/1;100%)**	

*Microorganismo con sensibilidad intermedia al antibiótico

** Microorganismo resistente al antibiótico

NC=No conocido

_No estudiado

Tal y como muestran las tablas 17-22, un 9,5% (n=4) de los cocos Gram + aislados fueron resistentes a linezolid, dos SARM, un *Staphylococcus aureus* y un *Staphylococcus epidermidis*. Y todos ellos fueron sensibles a vancomicina.

5.2 ADECUACIÓN AL PROTOCOLO DE “USO RESTRINGIDO” DE LINEZOLID EN EL HCDGU

5.2.1 ADHESIÓN AL PROTOCOLO

En un 35,71 % (n=30) no se cumplió adecuadamente el protocolo de restricción de uso en el hospital.

En 8 pacientes (9,5%) no se realizó la solicitud de linezolid mediante el protocolo de antibióticos de uso restringido. Y en 22 pacientes (26,2%) se inició el tratamiento antes de la solicitud del fármaco bajo el protocolo, por lo que no pudo ser validado antes por el servicio de farmacología clínica tal y como está establecido.

5.2.2 MOTIVO DE SOLICITUD

La figura 15 muestra la distribución de frecuencias de las indicaciones recogidas en el protocolo del HCDGU para las que se solicitó el linezolid:

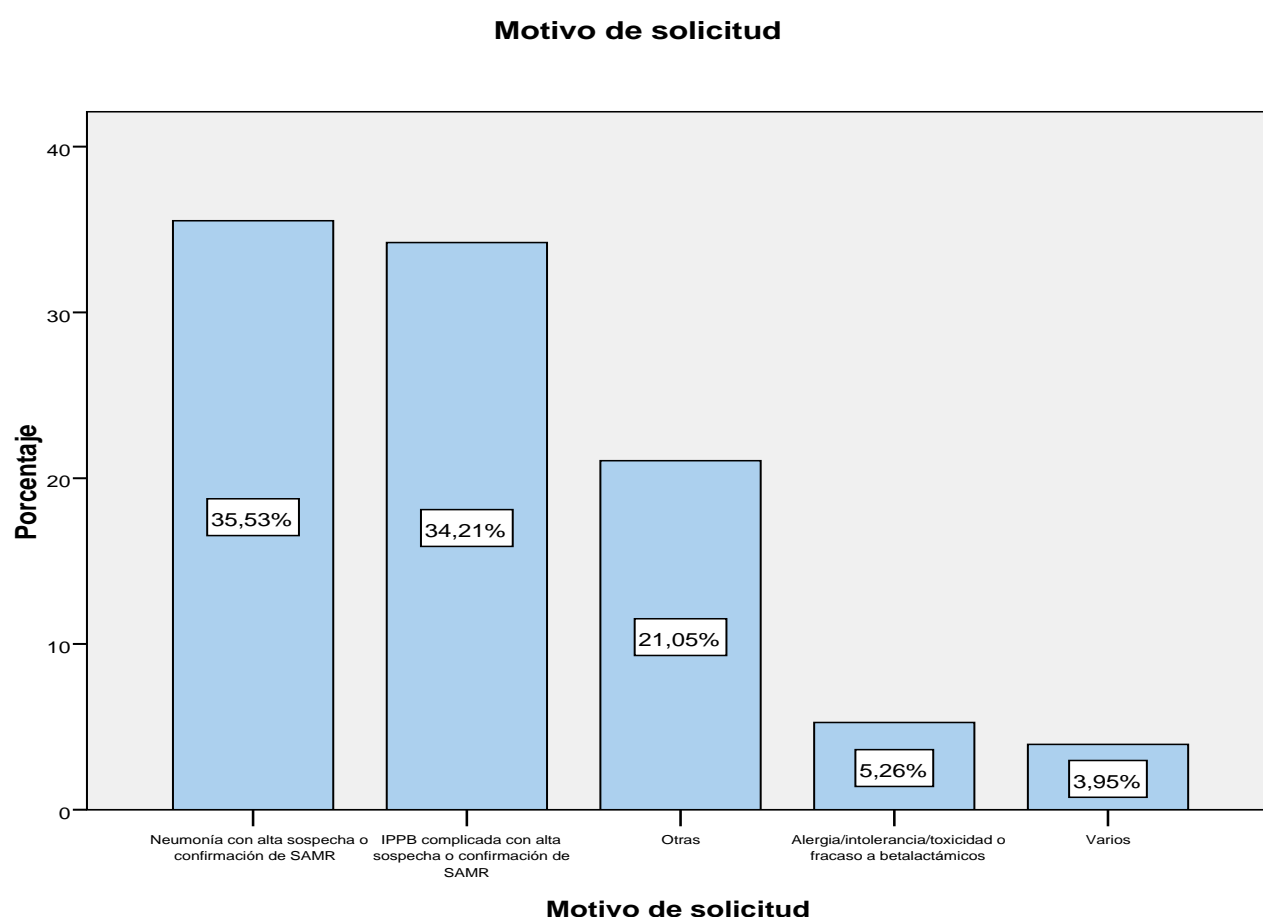


Figura 15. Diagrama de barras de los diferentes motivos de solicitud reflejados en la hoja de petición

En aquellos casos en los que el motivo de petición era “Otros”, los motivos más frecuentes fueron: sepsis (n=5) e infecciones respiratorias (n=5). El resto eran casos aislados de: meningitis postquirúrgica, infección urinaria por *Enterococcus faecium*, profilaxis quirúrgica, fiebre de foco no conocido, absceso cerebral, encefalitis, neumonía grave en inmunodeprimido, bacteriemia e infección nosocomial no localizada.

En el grupo de “varios” se incluyen los casos (n=3) en los que se señalaron varios motivos de solicitud: el primero de ellos incluía tres motivos: neumonía con alta sospecha o confirmación de SARM + alergia/intolerancia/toxicidad o fracaso a β -lactámicos+otros (neumonía nosocomial en paciente con insuficiencia renal crónica); el segundo de los casos señalaba IPPB complicada con alta sospecha o confirmación de SARM + otros (bacteriemia y sepsis por *Staphylococcus epidermidis*) y el último incluía neumonía con alta sospecha o confirmación de SARM + otros (neumonía nosocomial).

5.2.3 DISCREPANCIAS OBSERVADAS ENTRE EL MOTIVO DE SOLICITUD DE LA HOJA DE PETICIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE USO RESTRINGIDO Y LA INDICACIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Se observaron 16 casos (20,2%) con discrepancias entre el motivo de solicitud señalado en la hoja de petición de antibióticos de uso restringido, y la indicación para el uso de linezolid reflejada en la historia clínica del paciente. En su mayoría (n=9) la discrepancia se refería a que el motivo de solicitud señalado en la hoja de petición era: “neumonía con alta sospecha o confirmación de SARM”, mientras que en 8 de los casos en la historia clínica se reflejaba sólo la presencia de infección respiratoria y no se llegaba a aislar SARM en ningún momento. En el caso que resta el motivo para la indicación de linezolid señalado en la historia clínica era sepsis de origen urinario o respiratorio. El siguiente motivo de solicitud más frecuente en el que se observaron discrepancias fue el referido a “Alergia, intolerancia, toxicidad o fracaso a betalactámicos”, pues en cinco casos (6,0%) se señalaba como motivo de solicitud, mientras que en la historia clínica figuraba: infección de prótesis, profilaxis quirúrgica previa a colocación de injerto, bacteriemia por catéter, neumonía por aspiración y neumonía nosocomial respectivamente, sin que hubiera evidencias de alergia, toxicidad, intolerancia o fracaso a los beta-lactámicos reflejadas en la historia clínica en ninguno de estos casos. También se encontraron dos casos cuyo motivo de solicitud era “IPPB complicada con alta sospecha o confirmación de SARM” y la indicación que figuraba en la historia clínica, por la que se justificaba el empleo de linezolid, era, en el primer caso una pancreatitis postquirúrgica con dehiscencia anastomótica y en el segundo de los casos una osteomielitis.

5.3 ADECUACIÓN A LA FICHA TÉCNICA

En un 70,2% de los casos (n=59) la utilización de linezolid no se adecuó a lo establecido en su ficha técnica.

Se consideraron tres motivos de no adecuación a la ficha técnica del fármaco:

- Utilización para una indicación no contemplada en la misma
- Utilización durante un periodo de tiempo superior al recomendado
- No realización de hemogramas semanales

El 93,3% (n=55) de los casos de no adecuación fueron debidos, entre otras causas, a la utilización de linezolid para alguna indicación no contemplada en su ficha técnica: sepsis (n=4), bacteriemia (n=1) infección de prótesis (n=5), meningitis (n=1), profilaxis quirúrgica (n= 2), infección urinaria (n=1), infección respiratoria (n=16), absceso cerebral (n=2), absceso pulmonar (n=2), cerebritis (n=1), infección no localizada (n=2), pancreatitis postquirúrgica (n=1), osteomielitis (n=2), IPPB sin confirmación microbiológica previa y/o con sospecha de coinfección por microorganismos Gram - sin utilizar antes otras alternativas disponibles (n= 15).

Se realizó hemograma semanal en el 45,2% de los casos (n=38), en un 17,9% de los casos (n=15) no se realizó, y en un 36,9% de los casos no se pudo valorar (n=31).

En un 7,14% de los casos (n=6) se superaron los 28 días de duración máxima de tratamiento recomendada en la ficha técnica.

La figura 16 muestra los diferentes motivos de no adecuación y su frecuencia:

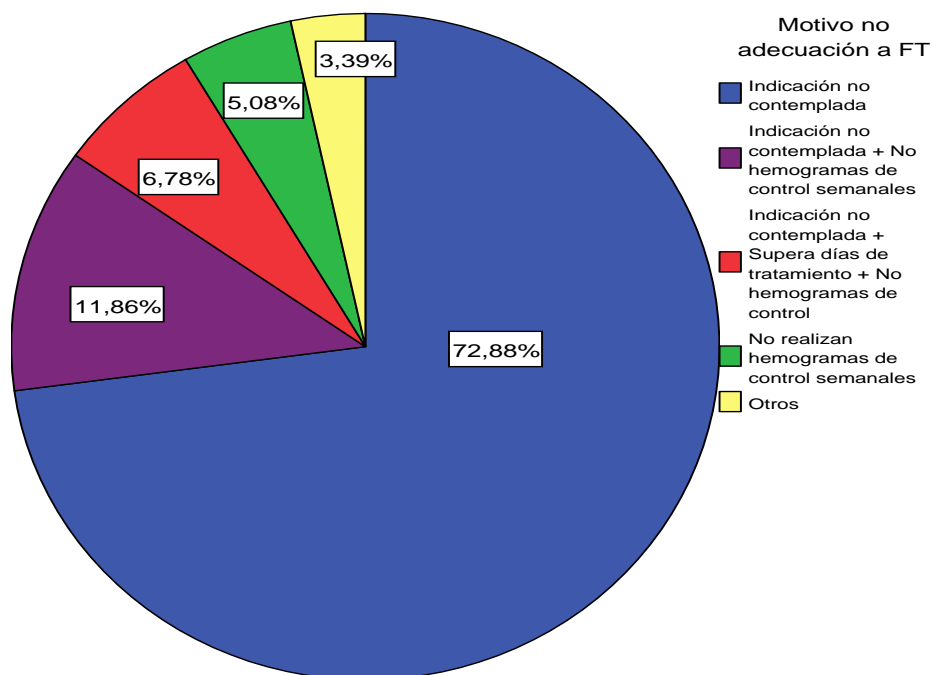


Figura 16. Diagrama de sectores de los diferentes motivos de no adecuación a ficha técnica

En el motivo “Otros” se incluyen dos pacientes cuyos motivos de no adecuación fueron los siguientes: indicación no contemplada en la ficha técnica + duración de tratamiento superior a 28 días y ausencia de realización de hemogramas semanales + duración de tratamiento superior a 28 días, respectivamente.

Al analizar las diferentes variables que pueden influir en el grado de adecuación a ficha técnica se han obtenido los siguientes resultados:

5.3.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.3.1.1 SEXO

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el grado de adecuación FT en función del sexo.

5.3.1.2 EDAD

Al estudiar el grado de adecuación a ficha técnica en función de la edad categorizada (≤ 75 años y > 75) nos encontramos que entre los pacientes ≤ 75 años es más frecuente la no adecuación a ficha técnica (Odds ratio: 10,39; IC 95%: 2,24-48,1).

5.3.1.3 SERVICIO SOLICITANTE

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grado de adecuación a FT en función del servicio donde estuviera ingresado el paciente.

Al agrupar los pacientes ingresados en servicios médicos y quirúrgicos y comparar el grado de adecuación a la ficha técnica frente al de los pacientes ingresados en la UCI se obtiene un valor de “p” cercano a la significación estadística ($p=0,088$), siendo más frecuente la no adecuación a ficha técnica en los servicios médicos y quirúrgicos que en la UCI (OR=0,41; IC 95%: 0,14-1,16).

5.3.1.4 TIPO DE INFECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

Al comparar el grado de adecuación a FT en función del tipo de infección (Adquirida en la comunidad vs nosocomial), se obtiene un valor de “p” cercano a la significación estadística ($p=0,074$), de manera que en los pacientes hospitalizados con infecciones adquiridas en la comunidad es más frecuente la no adecuación a ficha técnica que en los pacientes con infecciones nosocomiales (OR=2,71; IC 95%: 0,89-8,24).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en función de que el tratamiento fuera de inicio o de rescate o en función de que fuera empírico o dirigido.

En base a la localización de la infección se obtienen diferencias estadísticamente significativas siendo mayor la frecuencia de no adecuación a FT para las IPPB ($p=0,006$).

5.3.1.5 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Al comparar el grado de adecuación a ficha técnica en función de los distintos factores de riesgo para SARM y en base a los microorganismos aislados, o al aislamiento o no de microorganismos no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

5.4 ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En un 19% (n=16) de los casos la utilización de linezolid no se adecuó a lo establecido en las GPC. En la tabla 23 se muestran los datos globales de adecuación a ficha técnica y GPC.

Tabla 23. Frecuencias absolutas de adecuación a FT y GPC

Adecuación a FT	Adecuación a GPC	Nº de casos
No	No	16
No	Si	42
Si	Si	25
Si	No	0
No	No valorable	1

Se consideraron los siguientes motivos de no adecuación:

- Indicación no contemplada en las GPC.
- No utilización previa, cuando estuviera indicado, de vancomicina.

El motivo de falta de adecuación más frecuente fue la ausencia de indicación en base a las recomendaciones de las GPC (56,2%; n=9), seguido de la no utilización de vancomicina de manera previa a pesar de ser la primera alternativa contemplada en la GPC, en un 43,8% (n=7) de los casos.

Las indicaciones más frecuentes para las cuales la utilización de linezolid no se adecuó a las GPC fueron la reagudización de EPOC y la profilaxis quirúrgica.

Al analizar las diferentes variables que pueden influir en el grado de adecuación a las GPC se han obtenido los siguientes resultados:

5.4.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS

5.4.1.1 EDAD Y SEXO

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el grado de adecuación a GPC ni en función de la edad ni en función del sexo.

5.4.1.2 SERVICIO SOLICITANTE

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grado de adecuación a GPC en función del servicio de ingreso.

5.4.1.3 TIPO DE INFECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

Al comparar el grado de adecuación a GPC en función del tipo de infección (Adquirida en la comunidad vs nosocomial), o de las características del tratamiento: si era un tratamiento empírico o dirigido, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, la adecuación a GPC es mayor cuando el linezolid se utiliza como tratamiento de rescate en vez de como tratamiento de inicio, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$)

En base a la localización de la infección también se encuentran diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor el grado de adecuación a las GPC en el caso de las IPPB, osteomielitis y shock séptico ($p < 0,001$).

5.4.1.4 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Al comparar el grado de adecuación a GPC en función de los distintos factores de riesgo para SARM y en base a los microorganismos aislados, o al aislamiento o no de microorganismos no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

5.5 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

5.5.1 EFECTIVIDAD CLÍNICA

Se incluyeron 53 pacientes para evaluar la efectividad clínica, tal y como muestra la figura 17. Fueron excluidos un total de 31 pacientes: 10 pacientes por no haber recibido al menos tres días de tratamiento, 2 pacientes por utilizarse el linezolid como tratamiento profiláctico, 16 pacientes en los que no se completó el tratamiento con linezolid y 3 pacientes en los que no se pudo completar el seguimiento para evaluar la efectividad clínica y que se consideraron como casos perdidos.

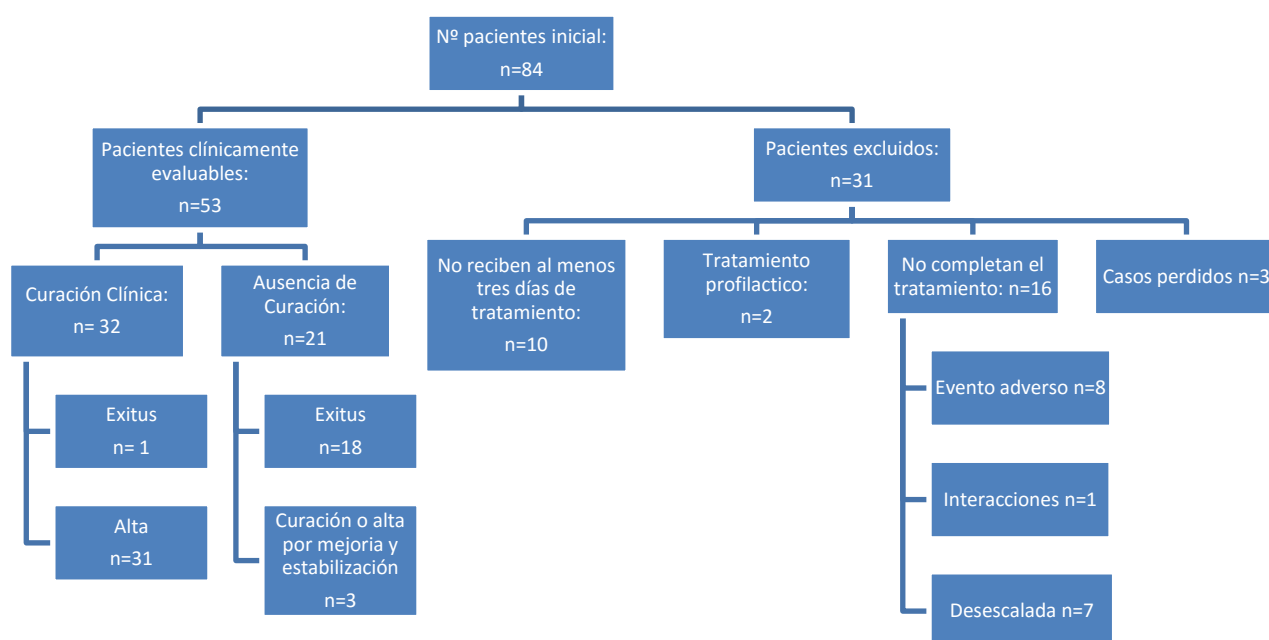


Figura 17. Resultados de efectividad clínica. Diagrama de flujo

Las causas por las cuales diez pacientes no recibieron más de tres días de tratamiento fueron las siguientes: éxitus (n=7), microorganismo resistente a linezolid (n=2) y desescalada del tratamiento (n=1).

Dentro de la población de pacientes clínicamente evaluables (n=53), el porcentaje de pacientes en los que se logró la curación clínica fue del 60,4% (n=32). En un 34,4% (n=11) de los pacientes en los que se logró la curación clínica, se produjo algún tipo de reinfección en los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento con linezolid.

De los 32 pacientes en los que se logró la curación clínica, en 26 pacientes la utilización de linezolid se adecuaba a las recomendaciones de las GPC, en 5 no se adecuaba y en 1 no se pudo valorar. El grado de adecuación a la ficha técnica fue inferior, adecuándose en 6 casos.

De los 21 pacientes en los que no se logró la curación clínica, en uno no se adecuaba la utilización a las recomendaciones de las GPC, y en 8 no se adecuaba a las indicaciones establecidas en la ficha técnica del fármaco.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la efectividad clínica en función del grado de adecuación a las GPC. Sin embargo, si se han encontrado diferencias en base al grado de adecuación a la ficha técnica del fármaco, siendo significativamente inferior la adecuación a ficha técnica en los pacientes en los que se logró la curación clínica ($p=0,001$).

Al analizar la efectividad clínica en función de la edad categorizada y en base a la localización de la infección no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

No se encontró ninguna relación entre las concentraciones séricas de linezolid y la efectividad clínica del mismo.

5.5.2 EFECTIVIDAD MICROBIOLÓGICA

Hubo 17 pacientes microbiológicamente evaluables, tal y como muestra la figura 18. En el 76,5% ($n=13$) de los casos se obtuvo la negativización completa del cultivo. Se excluyeron 67 pacientes debido, en su mayoría, a la ausencia de cultivos y/o del aislamiento de cocos gram positivos.

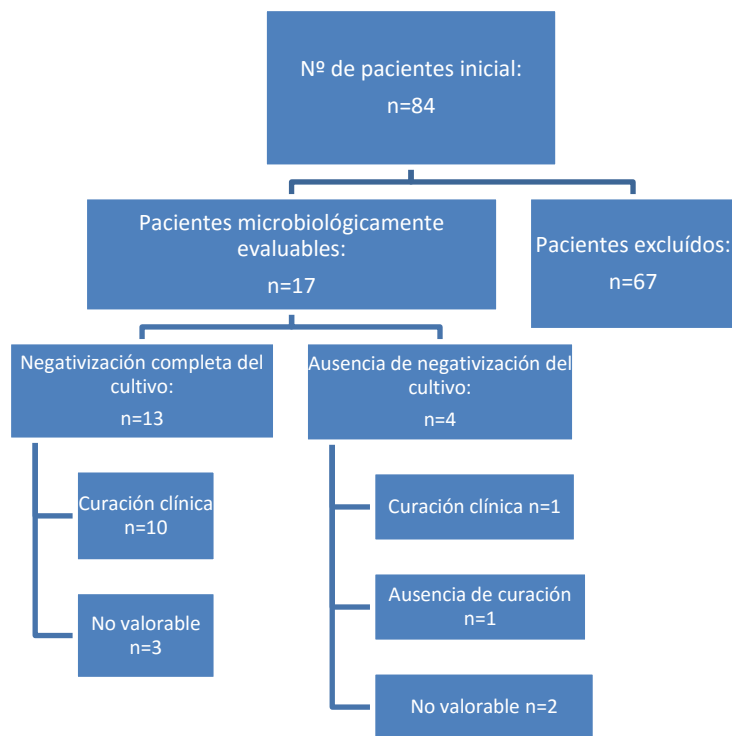


Figura 18. Resultados de efectividad microbiológica. Diagrama de flujo

En el 76,9% de los pacientes en los que se logra la negativización completa de cultivo, ésta se acompaña de la curación clínica del paciente.

La figura 19 muestra los diferentes motivos de exclusión, así como los resultados de la efectividad clínica en cada uno de los grupos.

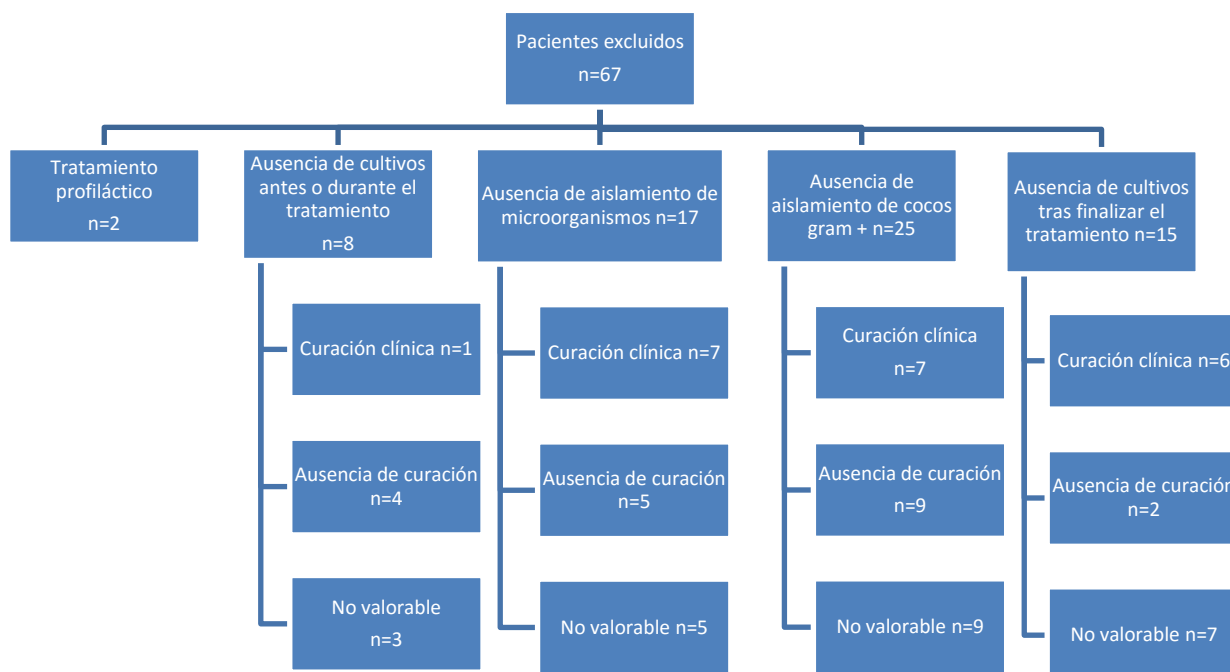


Figura 19. Causas de exclusión para la efectividad microbiológica. Diagrama de flujo

5.6 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

La tabla 24 muestra la distribución de frecuencias de las sospechas de reacciones adversas a linezolid (SRAL) encontradas:

Tabla 24. Tabla de frecuencias y porcentajes de SRAL.

Sospecha Reacción Adversa	n (nº pacientes)	Porcentaje (%)
Trombopenia	23	27,4
Diarrea	10	11,9
Anemia	8	9,5
Candidiasis vaginal	6	7,1
Estreñimiento	5	6
Candidiasis oral	4	4,8
Aumento de transaminasas	2	2,4
Candidiasis inguinal	1	1,2
Gastritis	1	1,2
Hiponatremia	1	1,2
Nauseas	1	1,2
Rash cutáneo	1	1,2
Polineuropatía periférica	1	1,2
Vómitos	1	1,2

Un 51,2% de los pacientes no presentó ninguna sospecha de reacción adversa a linezolid. Un 15,5% de los pacientes presentó dos o más sospechas de reacciones adversas. El resto de pacientes presentaron una única sospecha de reacción adversa.

El 95,4 % de las sospechas de reacciones adversas fueron clasificadas como posibles según el algoritmo de Kark-Lasagna, y un 4,6% fueron clasificadas como probables.

Atendiendo a la gravedad de las reacciones adversas, según la clasificación de la OMS, el 49,2% se consideraron graves/moderadas (anemia, neutropenia y polineuropatía periférica), y el resto se consideraron leves.

En un 9,5 % (n=8) de los casos se tuvo que suspender el tratamiento como consecuencia de la aparición de una o más sospechas de reacciones adversas a linezolid. En un paciente por trombopenia y estreñimiento, un paciente por hiponatremia, tres pacientes por trombopenia, otro por trombopenia y diarrea, otro paciente por diarrea y gastritis y el último por candidiasis vaginal y sospecha de neuropatía óptica tras 92 días de

tratamiento, que finalmente fue descartada. En dos de los pacientes el tratamiento alternativo fue daptomicina, en otros dos se eligió cotrimoxazol, en un paciente se cambio linezolid por tigeciclina y en otro por amoxicilina-clavulánico. Los dos pacientes restantes no recibieron ningún tratamiento antibiótico en vez de linezolid; en ambos se había iniciado el tratamiento de manera empírica, tras recibir otros antibióticos previos y no se había llegado a aislar ningún coco gram positivo.

La duración del tratamiento estuvo relacionada con la aparición de SRAL, de manera que los pacientes con una duración de tratamiento mayor o igual a 10 días mostraron 2,4 veces más (IC 95%: 1,4-3,9) riesgo de presentar SRAL que los que tuvieron una duración de tratamiento inferior a 10 días ($p < 0,001$).

La tabla 25 muestra la proporción de pacientes que presentaron SRAL en función de la duración del tratamiento, y observamos cómo el 70% de los pacientes que reciben linezolid por un periodo de tiempo igual o superior a 10 días manifiesta una o más SRAL, mientras que esa proporción desciende a un 29,5% en aquellos pacientes que reciben linezolid durante un periodo inferior a 10 días.

Tabla 25. Tabla de contingencia: Duración del tratamiento frente a SRAL

			Sospecha de RAL		Total
			Sospecha de RAL	Ausencia de RAL	
Duración tratamiento	>= 10 días	Recuento	28	12	40
		% de Duración tratamiento	70,0%	30,0%	100,0%
	< 10 días	Recuento	13	31	44
		% de Duración tratamiento	29,5%	70,5%	100,0%
Total		Recuento	41	43	84
		% de Duración tratamiento	48,8%	51,2%	100,0%

No se encontró ninguna asociación entre las concentraciones séricas de linezolid y la aparición de SRAL.

5.7 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

5.7.1 DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LINEZOLID

5.7.1.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

5.7.1.1.1 ESPECIFICIDAD

La figura 20 muestra los cromatogramas obtenidos de las muestras en blanco de suero, en los cuales no se detectó ningún tipo de ruido ni de interferencia en la técnica analítica.

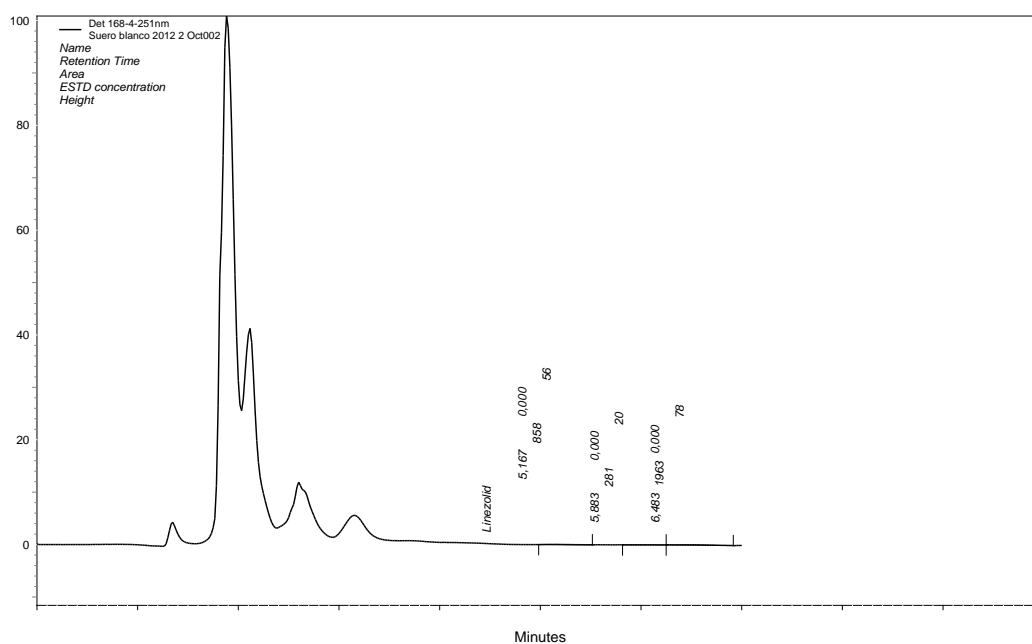


Figura 20. Cromatograma obtenido a partir de una muestra de suero sin linezolid

El tiempo de retención del linezolid fue de 5,5 minutos.

En figura 21 podemos ver los cromatogramas obtenidos para uno de los pacientes del estudio. En él vemos la señal obtenida para cada una de las tres muestras extraídas. En el tiempo de retención de linezolid no se detecta ningún tipo de sustancia interferente.

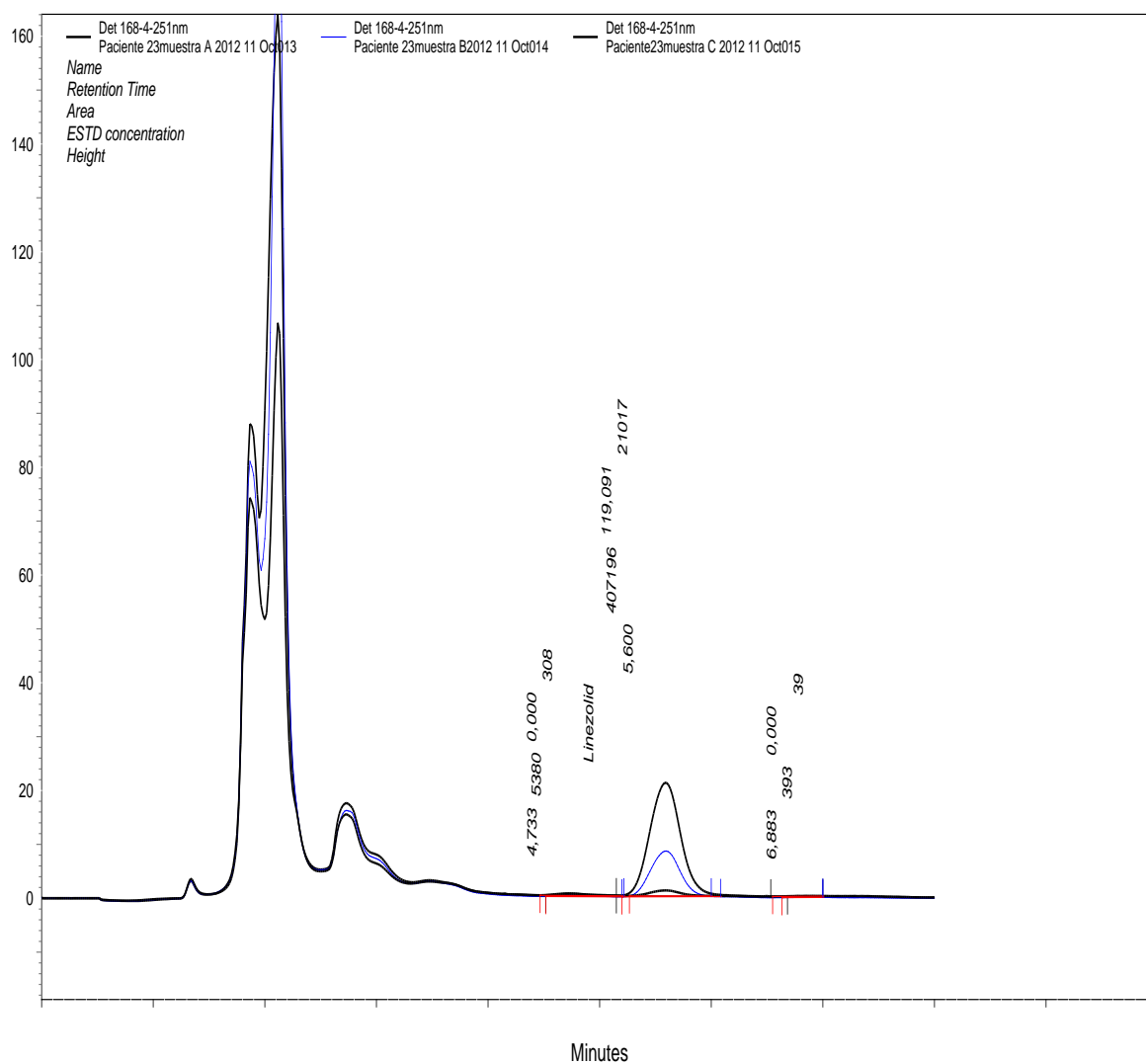


Figura 21. Cromatogramas superpuestos de tres muestras obtenidas de un mismo paciente tipo, en diferentes tiempos de muestreo.

5.7.1.1.2 LINEALIDAD: RECTA DE CALIBRACIÓN

En la tabla 26 se recogen las áreas de los picos de los cromatogramas obtenidas, frente a las cantidades inyectadas en la columna para cada uno de los calibradores en suero.

Tabla 26. Áreas de los picos del cromatograma frente a las concentraciones

Concentraciones	Áreas de los picos obtenidas				
5 ng	16137	16591	16639	16043	16838
10 ng	31535	31302	33134	33178	32664
20 ng	60440	67777	66804	65886	63369
50 ng	156419	157627	168521	165580	163178
100 ng	317200	330647	329550	330842	319948
200 ng	653662	678879	667415	684797	706191
400 ng	1302180	1264767	1304368	1304101	1370212

En la figura 22 se muestran las imágenes de los picos obtenidos para cada uno de los calibradores séricos:

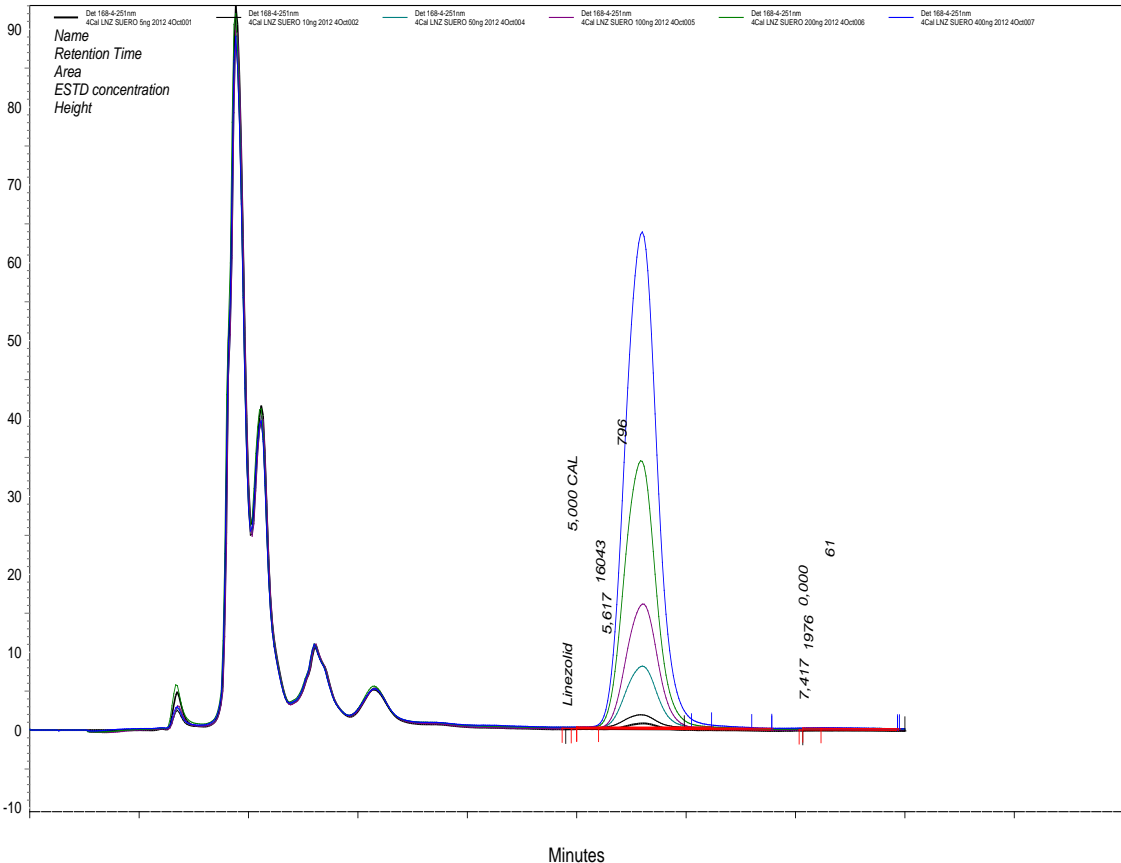


Figura 22. Cromatogramas superpuestos de los calibradores utilizados para construir la recta de regresión

Los datos de la tabla 26 se utilizaron para obtener, mediante regresión lineal, la recta de calibración, que se muestra en la figura 23:

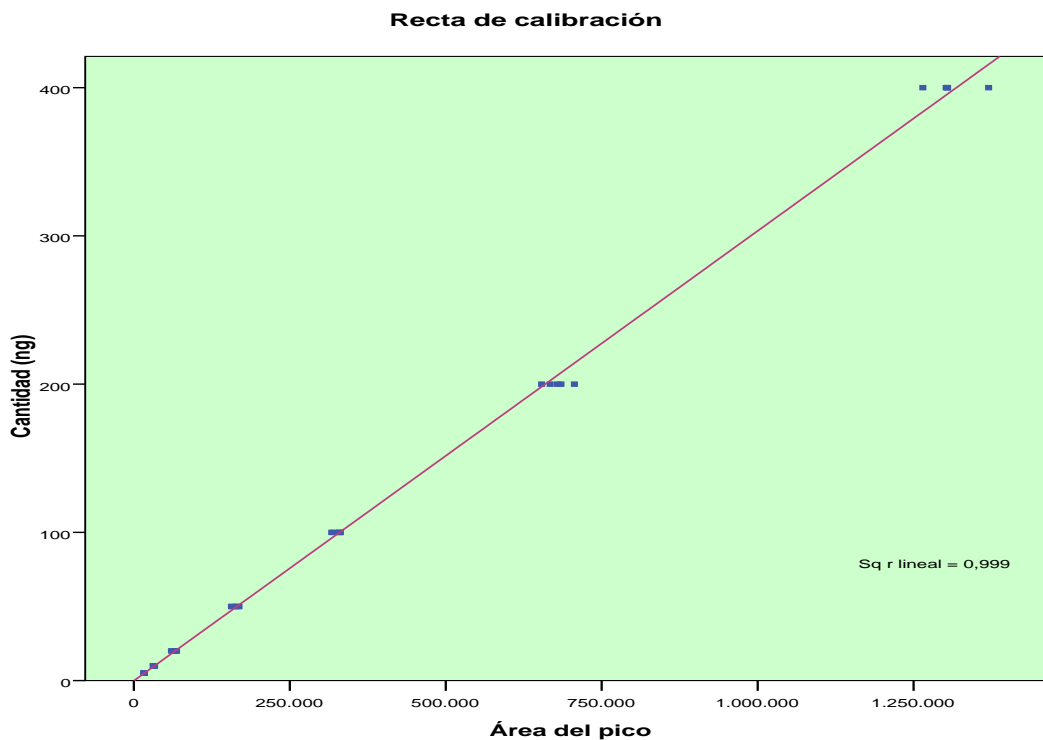


Figura 23. Recta de calibración de las áreas obtenidas por integración de los picos frente a las cantidades de linezolid

La ecuación de la recta obtenida fue la siguiente: $y = -0,102 + 3,035 \cdot 10^{-4} x$; $r^2 = 0,999$

La pendiente fue significativamente distinta de cero ($t = 149,5$; $p < 0,01$) y la ordenada en el origen no fue significativamente distinta de cero ($t = -0,9$; $p > 0,05$).

El análisis de la varianza de la regresión (ANOVA) muestra que existe una asociación lineal positiva en el rango de concentraciones estudiado: 0,5-40 $\mu\text{g/mL}$ ($F_0 = 22342,241$; $p < 0,001$).

5.7.1.1.3 EXACTITUD

La tabla 27 muestra las concentraciones teóricas de cada uno de los tres controles analizados, las concentraciones experimentales obtenidas en un mismo día, la exactitud

expresada como % error relativo medio y los % de recuperación para cada una de las determinaciones realizadas:

Tabla 27. Porcentajes de error relativo medio y recuperación obtenidos en cada una de las determinaciones de los tres controles analizados

Concentración teórica	Concentración experimental	% Error Relativo Medio	% Recuperación
7,5 µg/mL	8	6,7	106,7
7,5 µg/mL	7,6	1,3	101,3
7,5 µg/mL	7,6	1,3	101,3
7,5 µg/mL	7,7	2,7	102,7
7,5 µg/mL	7,9	5,3	105,3
60 µg/mL	63,2	5,3	105,3
60 µg/mL	64,4	7,3	107,3
60 µg/mL	65,6	9,3	109,3
60 µg/mL	64,5	7,5	107,5
60 µg/mL	55,3	7,8	92,2
250 µg/mL	240,8	3,7	96,3
250 µg/mL	234,5	6,2	93,8
250 µg/mL	243,5	2,6	97,4
250 µg/mL	242,7	2,9	97,08
250 µg/mL	243,2	2,7	97,3

El error relativo medio oscila entre un 1,3% y un 9,3%, y en ningún caso supera el 15%.

El porcentaje de recuperación medio obtenido fue de 101,38 (DS 5,44). La correlación de Pearson entre las concentraciones teóricas y las experimentales fue significativa ($R=0,999$; $p<0,001$)

En las tablas 28-30 se muestra el valor medio de la concentración experimental obtenida y su desviación estándar, así como el porcentaje de recuperación medio obtenido y su desviación estándar para cada uno de los tres controles.

Tabla 28. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 250 µg/mL

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Concentración experimental	5	234,50	243,50	240,9400	3,75000
%Recuperación	5	93,8	97,4	96,380	1,5000

Tabla 29. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 60 µg/mL

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Concentración experimental	5	55,30	65,60	62,6000	4,16833
%Recuperación	5	92,2	109,3	104,320	6,9218

Tabla 30. Concentración experimental obtenida y % de recuperación para la concentración real esperada de 7,5 µg/mL

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Concentración experimental	5	7,60	8,00	7,7600	,18166
%Recuperación	5	101,3	106,7	103,460	2,4389

5.7.1.1.4 PRECISIÓN

La tabla 31 muestra las concentraciones teóricas de los tres controles y las concentraciones obtenidas en diferentes repeticiones en el mismo día y en distintos días utilizadas para calcular los CV intraensayo e interensayo respectivamente

Tabla 31. Concentraciones experimentales obtenidas para el estudio de la reproducibilidad y repetibilidad en cada uno de los controles analizados

Concentración teórica	Concentración experimental										
	Día 1	Día 1	Día 1	Día 1	Día 1	Día 2	Día 2	Día 2	Día 3	Día 3	Día 3
7,5 µg/mL	8	7,6	7,6	7,7	7,9	9,3	8	8,1	7,7	7,5	7,5
60 µg/mL	63,2	64,4	65,6	64,5	55,3	65,8	65,6	65,7	64,7	64,4	64,1
250 µg/mL	240,8	234,5	243,5	242,7	243,2	249,5	247	247,4	242,8	237,5	240,2

En la tabla 32 se muestran las medias, desviaciones estándar y CV intraensayo obtenidos para cada uno de los controles:

Tabla 32. Concentraciones experimental y CV intraensayo obtenidos para cada una de las concentraciones

Concentración experimental	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	CV(%)
7,5 µg/mL	5	7,60	8,00	7,7600	,18166	2,34
60µg/mL	5	55,30	65,60	62,6000	4,16833	6,66
250 µg/mL	5	234,50	243,50	240,9400	3,75007	1,56

En la tabla 33 se muestran las medias, desviaciones estándar y CV interensayo obtenidos para cada uno de los controles:

Tabla 33 Concentraciones experimentales y CV interensayo obtenidos para cada uno de los controles.

Concentración experimental	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	CV(%)
7,5 µg/mL	11	7,50	9,30	7,9000	,50990	6,45
60 µg/mL	11	55,30	65,80	63,9364	2,97667	4,65
250µg/mL	11	234,50	249,50	242,6455	4,37981	1,80

El límite de detección fue de 0,1 µg/mL. El límite de cuantificación fue de 0,5 µg/mL, por lo que se aceptó también como calibrador. La respuesta media obtenida en el cromatograma a la concentración de 0,5 µg/mL fue de 4,92 ng (DS 0,10780), siendo significativamente distinta de cero ($t=102,017$; $p<0,001$). Tres veces la desviación estándar es 0,3234, que es inferior a la respuesta media obtenida a la concentración de 0,5 µg/mL.

5.7.1.2 RESULTADOS DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS PACIENTES

En el anexo 6 se muestran los datos de concentración obtenidos para cada uno de los pacientes, así como la fecha y hora de extracción de la muestra. Se obtuvieron un total de 77 concentraciones plasmáticas correspondientes a 26 pacientes distintos. En 22 pacientes se obtuvieron tres datos de concentración plasmática, en uno sólo se obtuvo un dato de concentración y en otro se pudieron obtener dos datos de concentración.

Además en dos pacientes se administró el linezolid p.o, determinándose cuatro datos de concentración plasmática. En todos los casos las muestras fueron obtenidas una vez alcanzado el estado estacionario, transcurridos, al menos, tres días desde el inicio del tratamiento con linezolid.

La mediana de la C_{min} obtenida fue de 3,65 µg/mL (IQR 6,32) y la de la C_{max} fue de 12,36 µg/mL (IQR 7,97).

La figura 24 muestra los valores superpuestos de concentraciones plasmáticas frente al tiempo de todos los pacientes. La línea roja indicativa de la tendencia de los datos muestra un perfil exponencial. Los pacientes 49 y 59 fueron excluidos del estudio, al ser los dos únicos casos en los que se administró el linezolid p.o. Tras observar los resultados exploratorios de los datos de concentración vs tiempo el paciente 29 fue excluido al tratarse de un valor extremo aislado que podría distorsionar los resultados del análisis farmacocinético.

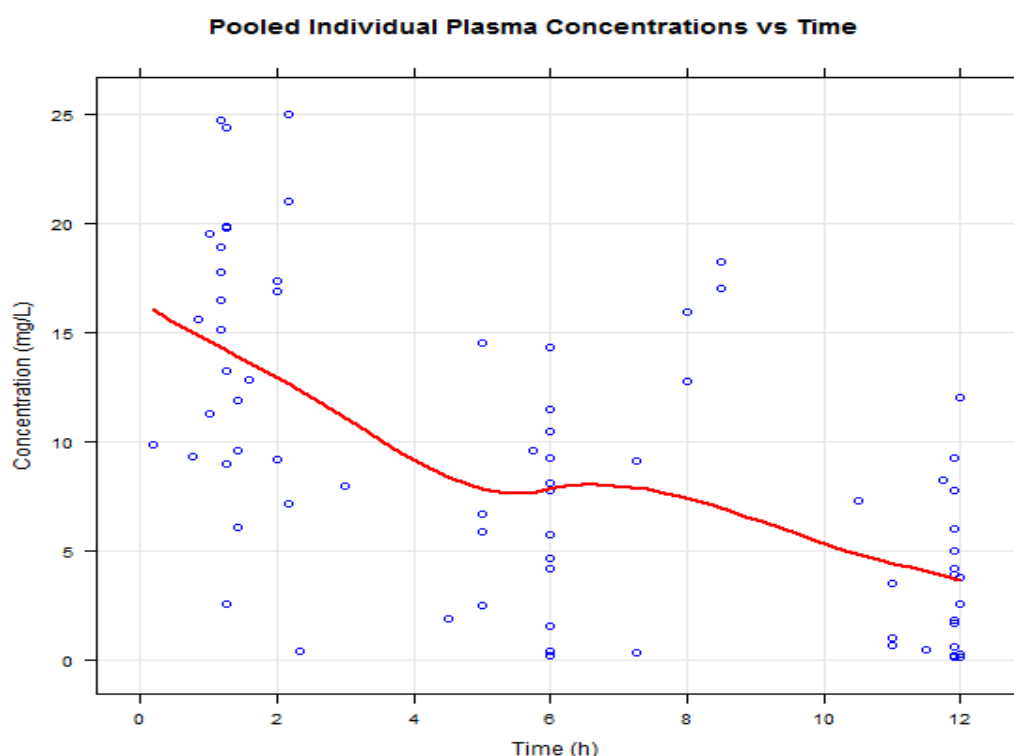


Figura 24. Datos de concentración frente al tiempo superpuestos de todos los pacientes

En la figura 25 se representan los datos de concentración plasmática frente al tiempo de cada paciente individual:

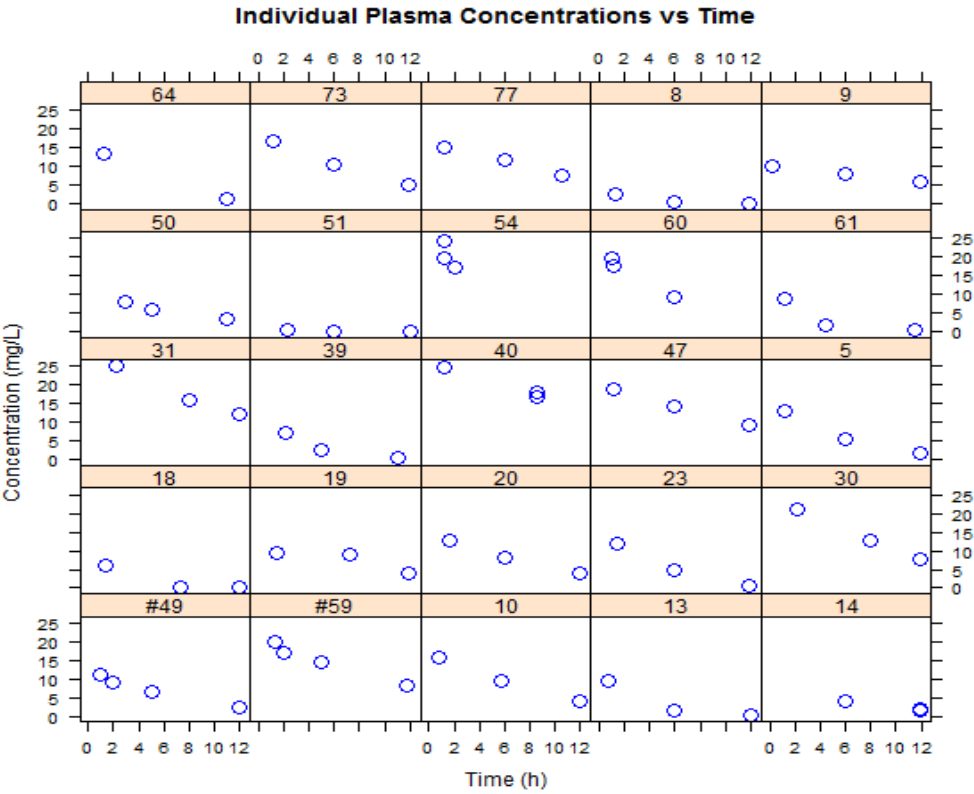


Figura 25. Representación gráfica de las concentraciones séricas individuales obtenidas en cada paciente en función del tiempo

En las figuras 24 y 25 se observa como los datos de concentración se encuentran homogéneamente distribuidos a lo largo de todo el intervalo de dosificación.

5.7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES: VARIABLES UTILIZADAS PARA LA MODELIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

Para el análisis farmacocinético se incluyeron 23 pacientes, 52,2% mujeres. En el anexo 7 se recogen los valores de cada una de las covariables seleccionadas a priori para la modelización farmacocinética obtenidos en cada paciente del estudio.

En la tabla 34 se resumen las principales características de los pacientes de la muestra, así como las covariables seleccionadas para el análisis farmacocinético poblacional. Al

explorar las diferentes covariables se observa que ninguna de ellas sigue una distribución normal, tal y como muestran las figuras 26-28.

Tabla 34. Características demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético

	Mujeres	Hombres
N (%)	12(52,2)	11(47,8)
Mediana Edad-años-(IQR)	78,5(13)	71(14)
Mediana Peso-kg-(IQR)	76,5(27)	70(15)
Mediana Talla-cm-(IQR)	155(5)	170(10)
Mediana Creatinina sérica-mg/dl-(IQR)	1,12(0,76)	1,15(1,25)
Mediana CL de creatinina-mL/min-(IQR)	59,63(54,9)	55,69(58,97)
Mediana Urea-mg/dl-(IQR)	81(68)	100(115)
Mediana GOT-U/dl-(IQR)	22(17,25)	25(9)
Mediana GPT-U/l-(IQR)	17,5(14,25)	22(31)

IQR=Amplitud intercuartil

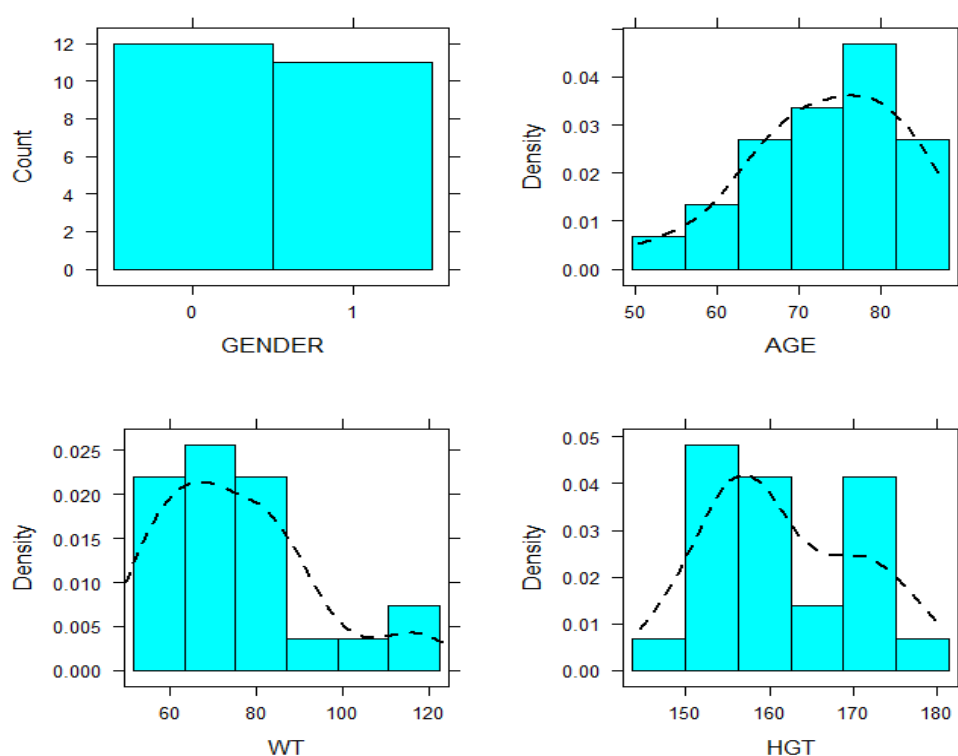


Figura 26. Histogramas de distribución del sexo, la edad, el peso y la altura

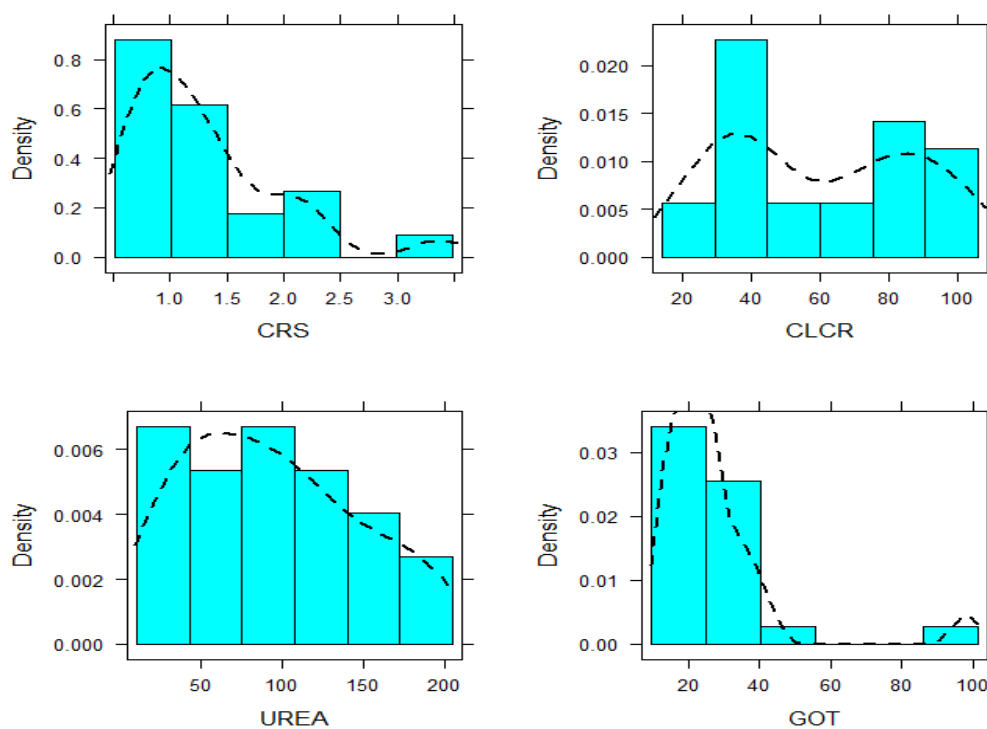


Figura 27. Histogramas de distribución de la creatinina sérica, CL de creatinina, urea y GOT.

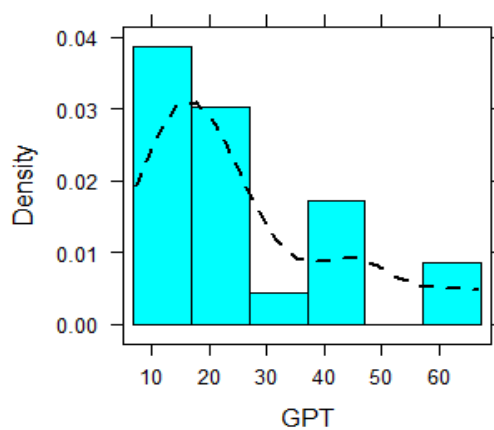


Figura 28. Histograma de distribución de la GPT.

Las medianas de la edad, del peso y del CL de creatinina fueron superiores en las mujeres que en los hombres, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Por otra parte, la talla, la creatinina sérica, la urea y las enzimas hepáticas fueron inferiores en las mujeres, pero sólo resultó ser estadísticamente significativa la diferencia en la talla.

5.7.3 DOSIS ADMINISTRADAS

Todos los pacientes del estudio recibieron 600 mg/12h de linezolid. El número de dosis administradas a cada paciente antes de la recogida de la muestra para la determinación de la concentración sérica fue variable, pero en ningún caso inferior a cuatro dosis, con el fin de que las concentraciones plasmáticas hubieran alcanzado el estado estacionario en una situación clínica estable. La mediana de dosis administradas fue de 13 (IQR 11; Min 5, Max 23).

5.7.4 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

5.7.4.1 EXPLORACIÓN DE COVARIABLES

Al analizar las posibles correlaciones entre las diferentes covariables sólo se obtuvo correlación entre la creatinina sérica y el CL de creatinina, pues éste se obtuvo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault a partir de la creatinina sérica. La figura 29 muestra las relaciones de cada una de las covariables cuantitativas con todas las demás:

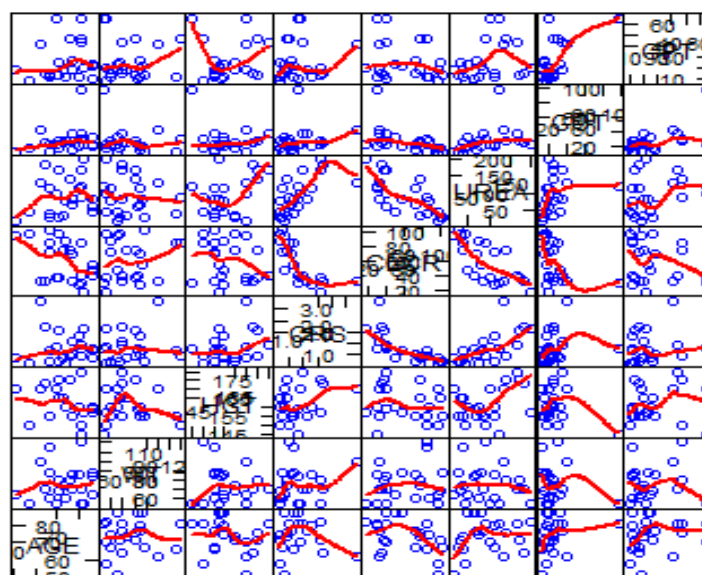


Figura 29. Representación gráfica de la correlación obtenida para cada una de las covariables dos a dos.

Cada una de las filas de la figura 29 muestra la relación de la covariable señalada con el resto de covariables, la línea roja indica la tendencia de los datos, y vemos que en la mayoría de ocasiones los datos se encuentran distribuidos homogéneamente a uno y otro dato de la línea sin seguir ningún tipo de tendencia, con la excepción de las dos covariables señaladas anteriormente, que tienen una correlación lineal.

Al realizar el GAM, las covariables que resultaron de interés para probar su inclusión en el modelo final, con el fin de reducir la variabilidad interindividual del CL fueron, el CL de creatinina y la edad, dado que resultaron ser las únicas covariables con significado clínico que redujeron el AIC de manera significativa.

Asimismo, no se observaron tendencias en la exploración de los efectos aleatorios interindividuales (η_1) frente a las covariables, tal y como se observa en las figuras 30-32:

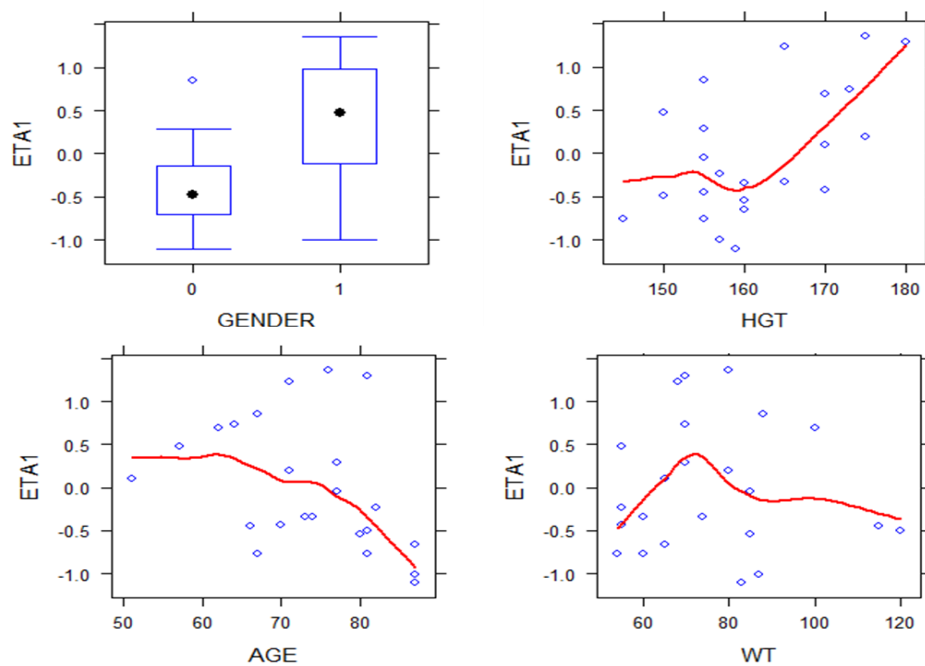


Figura 30. Variabilidad interindividual frente a sexo, edad, peso y talla

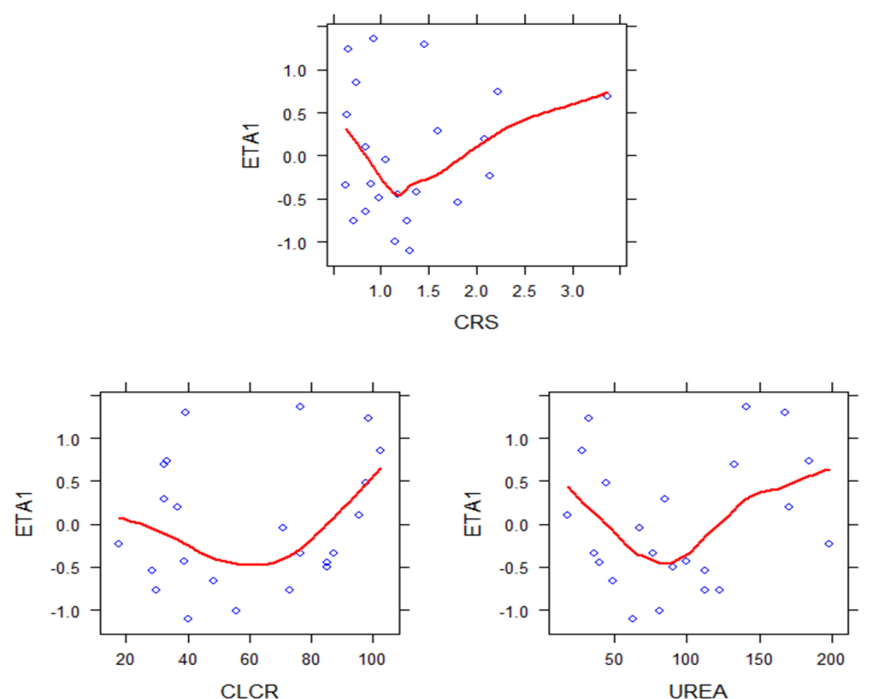


Figura 31. Variabilidad interindividual frente a creatinina sérica, CL de creatinina y urea

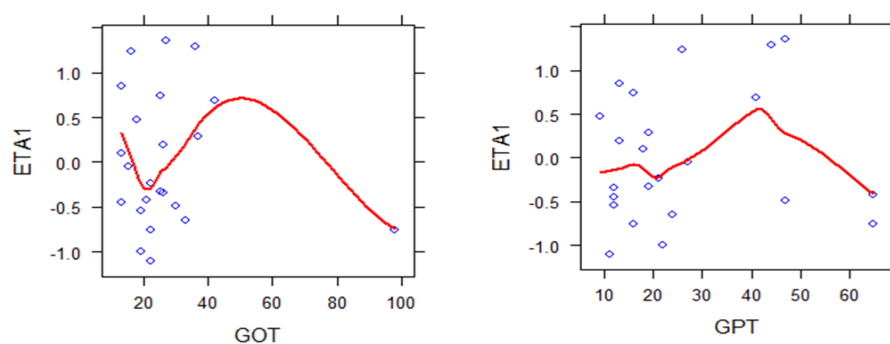


Figura 32. Variabilidad interindividual frente a GOT y GPT

5.7.4.2 DESARROLLO DEL MODELO

El modelo que mejor describió el comportamiento farmacocinético del linezolid en la población de estudio fue el modelo abierto de dos compartimentos con cinética de incorporación de orden cero y eliminación de acuerdo con un proceso cinético de orden uno. El modelo se parametrizó en volúmenes del compartimento central (V_C) y

periférico (V_p), aclaramiento distribucional (CL_D) y aclaramiento plasmático o total (CL). El esquema representativo del modelo se muestra en la figura 33:

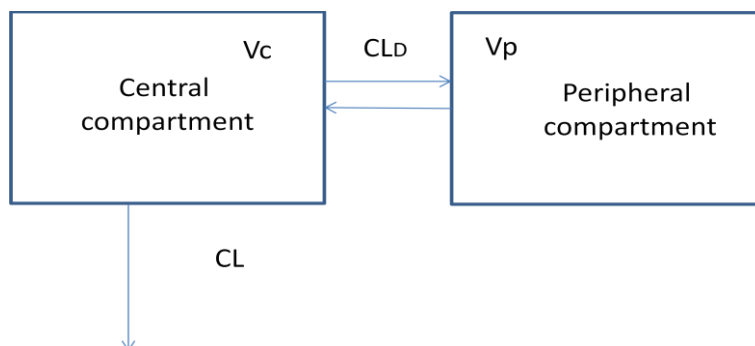


Figura 33. Esquema compartimental del modelo farmacocinético obtenido

La variabilidad interindividual solo pudo incluirse en el CL plasmático o total. El valor del volumen de distribución en el compartimento periférico se fijó a un valor igual al reportado en la literatura (30 litros) con objeto de poder estimar con mayor precisión la variabilidad interindividual del CL y también obtener una estima más robusta del CL .

El error residual asociado a las concentraciones plasmáticas se modelizó de forma proporcional. Los valores de shrinkage obtenidos fueron de 0,1% (η) y 15.2% (ϵ), en ambos casos inferiores al 20%.

La inclusión de covariables en el modelo no dio lugar, en ningún caso, a una reducción estadísticamente significativa de la función objetiva ($p > 0.05$), por lo que se concluyó que con los datos disponibles ninguna covariable podía explicar parte de la variabilidad observada en los valores del CL . Como consecuencia, el modelo base fue también el modelo final seleccionado como óptimo para describir los datos de concentración plasmática frente al tiempo en la población de estudio. Sin embargo, la edad redujo en dos puntos la función objetivo, y el coeficiente de variación de la variabilidad interindividual se redujo en un 3,9% al introducir la edad en el modelo. El CL de creatinina redujo en 0,65 puntos la función objetivo y prácticamente no disminuyó el coeficiente de variación de la variabilidad interindividual.

Los valores de los parámetros obtenidos a partir del modelo final seleccionado se resumen en la tabla 35. De acuerdo con estos valores todos los parámetros se estimaron

con precisión. La variabilidad interindividual asociada al CL fue de un 73,76%, y la residual de un 26,89%.

El intervalo de confianza de todos los parámetros estimados a partir del método bootstrap incluyó el valor poblacional de los mismos. La desviación relativa del valor medio estimado a partir del método bootstrap frente a la media poblacional obtenida a partir del modelo desarrollado no fue superior al 5% en ningún caso.

Tabla 35. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos poblacionales de linezolid en el modelo base final

Parámetro farmacocinético	Unidades	Estimación del parámetro (CV %)	Mediana obtenida con el método bootstrap (90%CI)
CL	L/h	8,39 (17,28)	8,22 (5,39-11,74)
V _c	L	45,0 (5,6)	45,36 (39,99-50,07)
CL _D	L/h	4,09 (30,81)	3,93 (0,31-5,72)
V _p	L	30 FIX	-
Variabilidad interindividual			
ω^2_{CL}	-	0,544 (23,53)	0,506 (0,260-0,744)
Variabilidad residual			
Proportional σ^2_{plasma}	-	0,0723 (34,99)	0,069 (0,0278-0,1335)

CL = aclaramiento plasmático total; V_c and V_p = volúmenes de distribución del compartimento central y periférico; CL_D = aclaramiento distribucional entre el compartimento central y el periférico; ω^2 = varianza de la variabilidad interindividual; σ^2 = varianza de la variabilidad residual proporcional; CI = intervalos de confianza.

5.7.4.3 EVALUACIÓN DEL MODELO FINAL

La figura 34 muestra los gráficos de bondad de ajuste del modelo base y del modelo final, en nuestro caso. Los gráficos que representan las concentraciones observadas frente a las concentraciones poblacionales predichas e individuales predichas indican una dispersión homogénea alrededor de la línea identidad de todos los datos, sin que se observe infra o supra predicción de las concentraciones observadas.

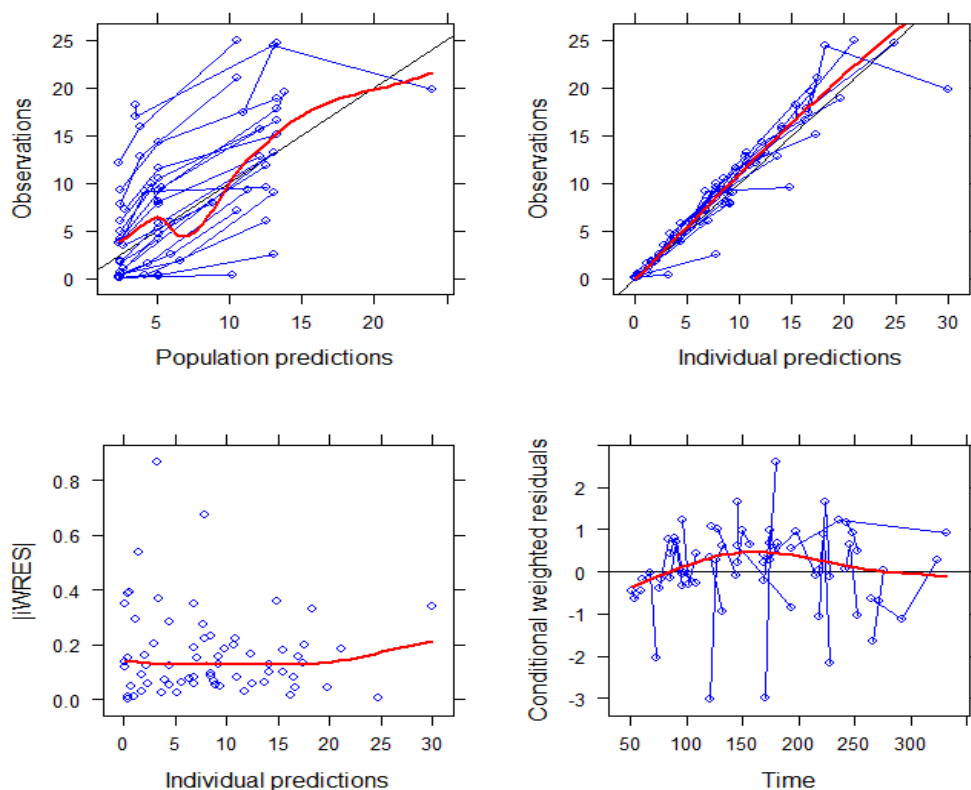


Figura 34. Gráficos de bondad de ajuste: DV/PRED, DV/IPRED, IWRES/IPRED y CWRES/tiempo

De forma análoga los gráficos de residuales individuales ponderados frente a las predicciones individuales muestran una línea de tendencia horizontal, siendo la magnitud de los residuales inferior a 1. La gráfica de residuales poblacionales condicionales ponderados frente al tiempo muestra también una distribución aleatoria alrededor de cero siendo su magnitud máxima de ± 3 . Todo ello confirma la bondad del ajustado a los datos experimentales.

La figura 35, correspondiente a la distribución de los residuales poblacionales ponderados condicionales muestra una distribución simétrica de los mismos alrededor de cero, confirmando la bondad del ajustado.

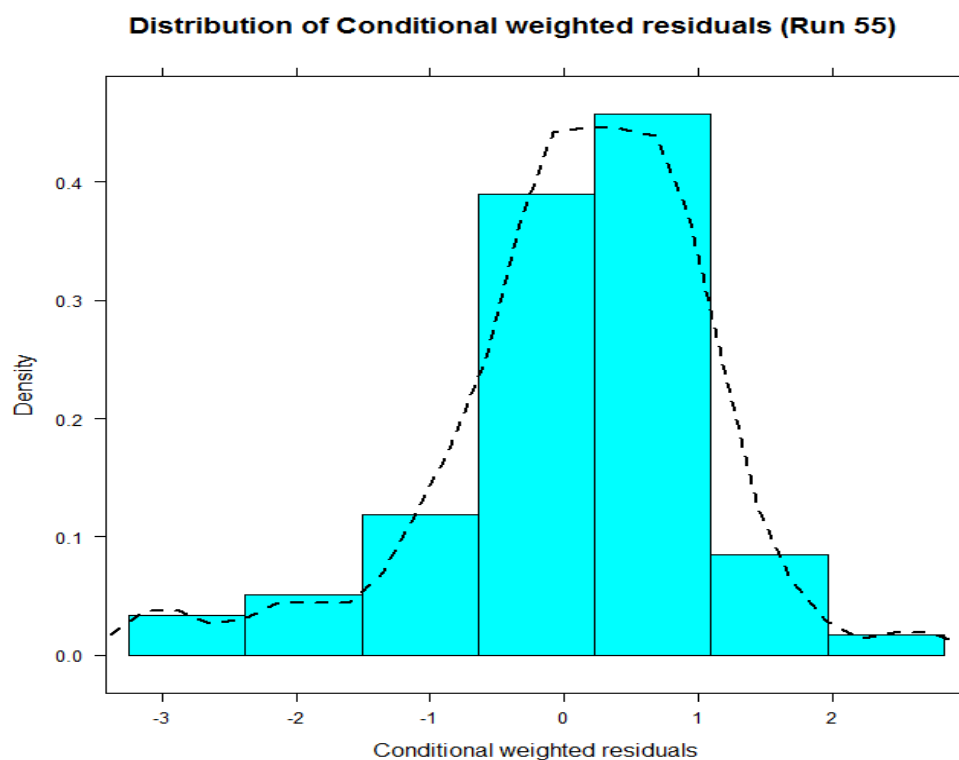


Figura 35. Distribución de los residuales poblacionales ponderados condicionales

La figura 36, en la que se muestran las concentraciones observadas, predichas individuales y predichas poblacionales, frente al tiempo, es indicativa también de una buena predicción.

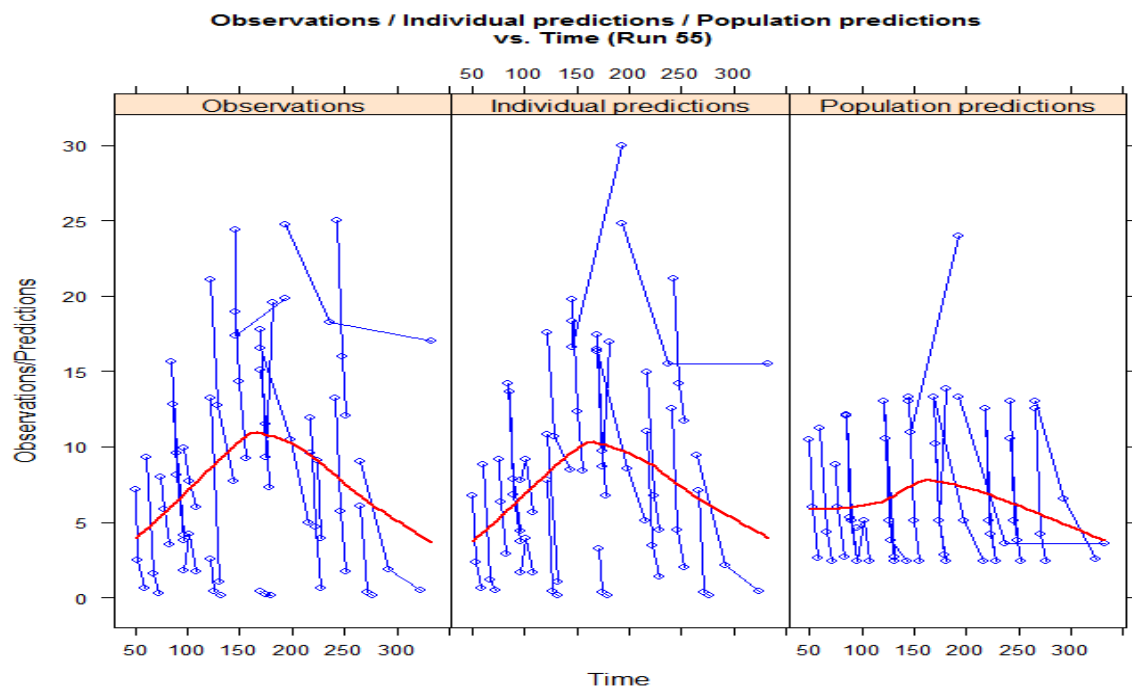


Figura 36. Gráfica de DV, IPRED y PRED frente al tiempo

Las figuras 37-39 muestran una serie de gráficos que representan los residuales poblacionales ponderados condicionales frente a las covariables. En estos gráficos vemos que no mostraron ninguna tendencia, siendo ello indicativo de la ausencia de influencia de dichas covariables en el valor del CL del linezolid.

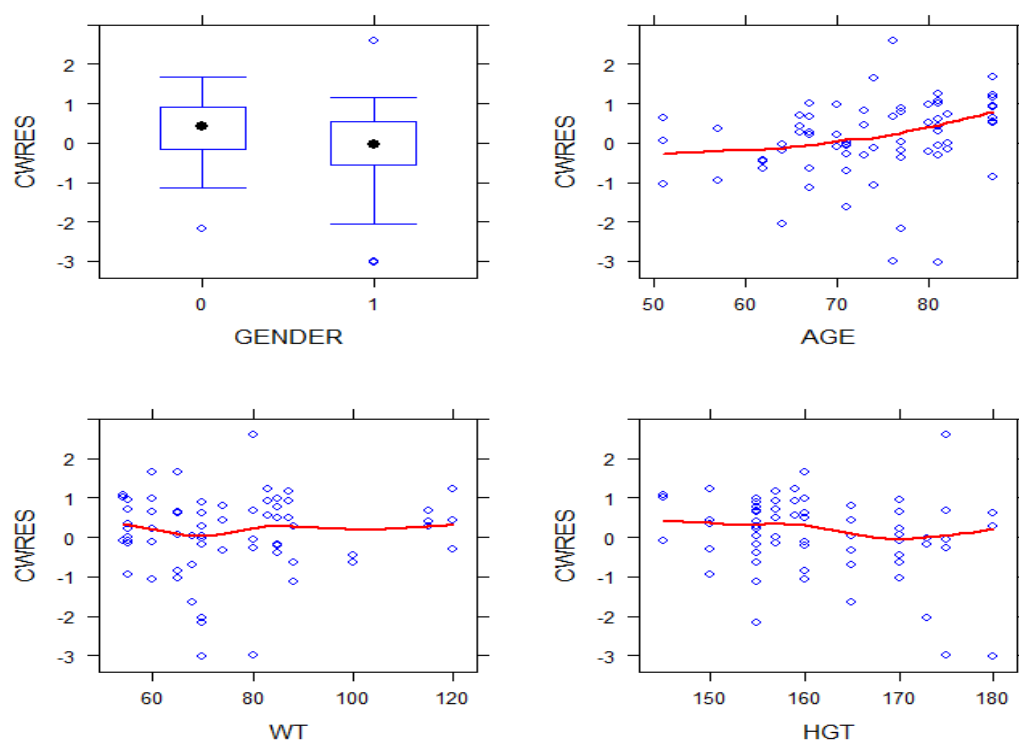


Figura 37. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a las covariables sexo, edad, peso y talla

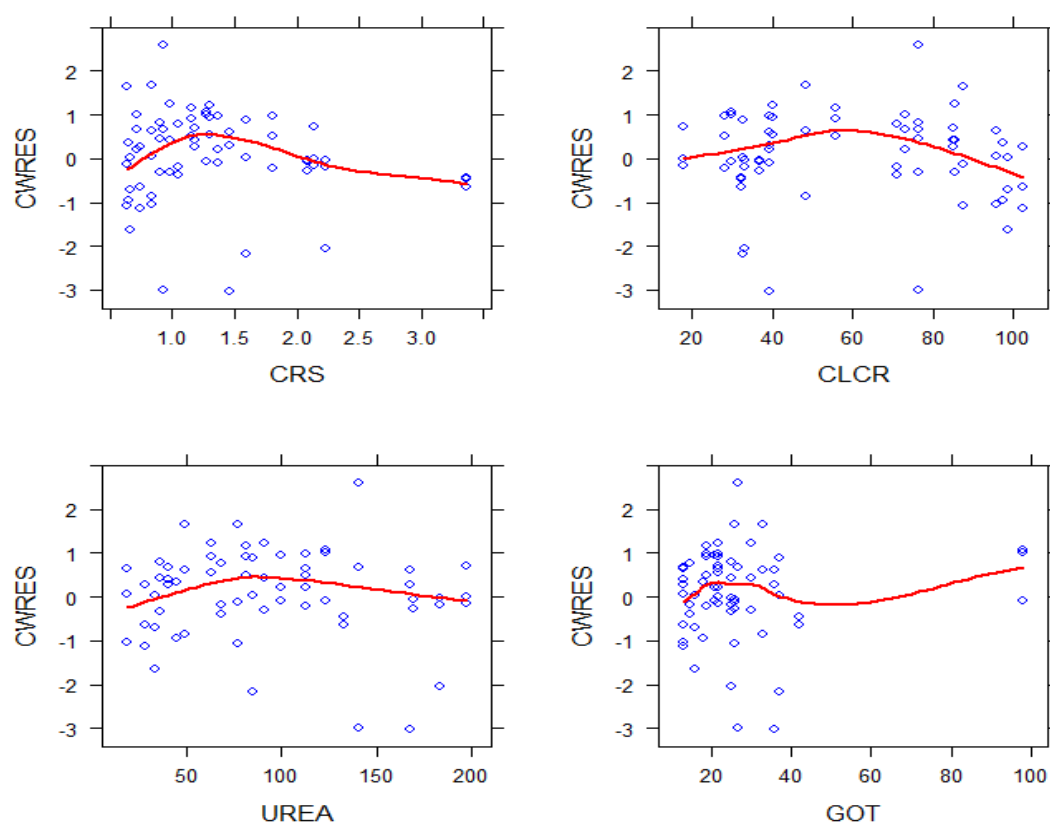


Figura 38. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a las covariables creatinina sérica, CL de creatinina, urea y GOT

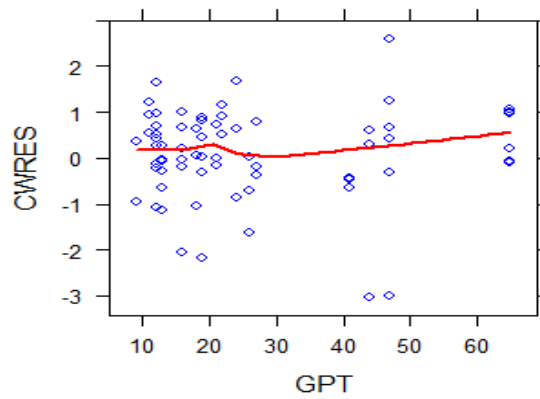


Figura 39. Gráfica de los residuales condicionales ponderados frente a la covariable GPT

La evaluación visual predictiva (vpc) confirmó la capacidad predictiva del modelo. Tal como se observa en la figura 40, los percentiles 5, 50 y 95% de los datos observados estuvieron dentro del IC del 90% de los percentiles del 5%, 50% y 95% de los datos simulados.

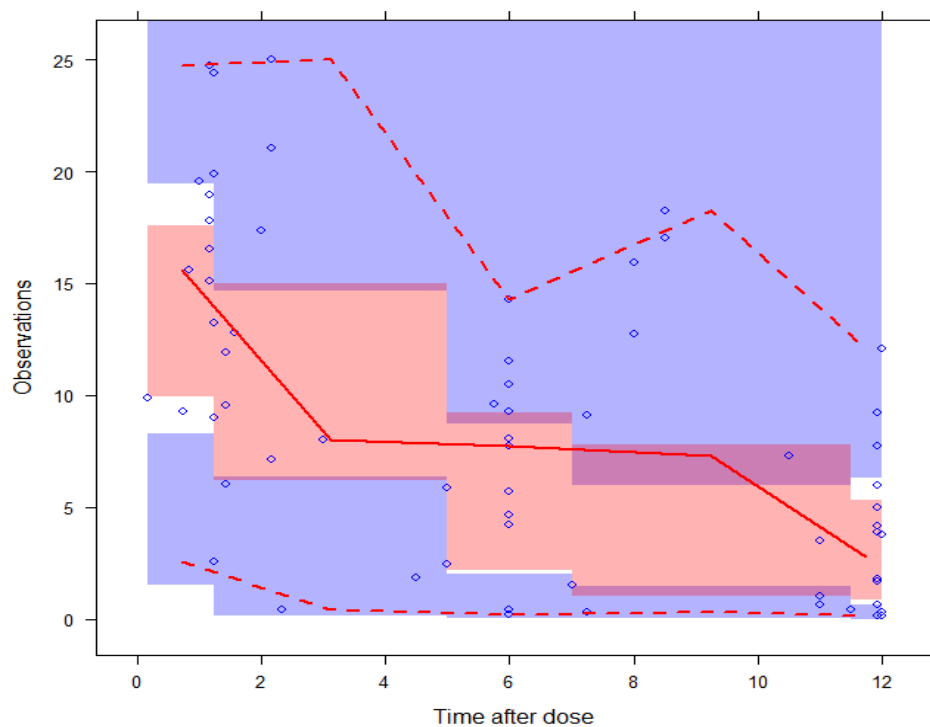


Figura 40. Gráfico de la evaluación visual predictiva corregida por la predicción

5.7.4.4 SIMULACIONES

El resultado de realizar las simulaciones del periodo de tiempo durante el cual las concentraciones séricas obtenidas se encontrarían por encima de la CMI, utilizando para ello el modelo final obtenido, muestra los resultados que se resumen en la tabla 36.

Tabla 36. Medianas y percentiles 5 y 95 del periodo de tiempo durante el cual las concentraciones se encuentran por encima de la CMI para cada una de las pautas posológicas y CMI simuladas

Pauta posológica	CMI	Mediana	Percentil 5	Percentil 95
400 mg/12h	2	62,5	12,50	99,92
400 mg/12h	4	37,5	4,17	99,92
400 mg/12h	8	10,42	0	66,67
600 mg/12h	2	66,67	20,83	99,92
600 mg/12h	4	50,00	6,25	99,92
600 mg/12h	8	20,83	1,87	99,92
800 mg/12h	2	66,67	20,83	99,92
800 mg/12h	4	62,50	12,5	99,92
800 mg/12h	8	37,50	4,17	99,92
800 mg/24h	2	47,92	10,42	100
800 mg/24h	4	22,92	6,25	100
800 mg/24h	8	13,54	2,08	97,92
1200 mg/24h	2	72,92	14,58	100
1200 mg/24h	4	31,25	10,42	100
1200 mg/24h	8	18,75	5,21	99,96

Se simuló el periodo de tiempo durante el cual la concentración sérica estaría por encima de la CMI para las siguientes pautas posológicas: 400 mg/12h, 600 mg/12h, 800 mg/12h, 800 mg/24h y 1200 mg/24h, con los siguientes valores de CMI: 2, 4 y 8 µg/mL. Después se calculó la mediana y los percentiles 5 y 95 para cada una de las pautas y CMI propuestas. En la figura 41 se muestran los resultados de las medianas obtenidas, de manera que, de acuerdo a la simulación, las pautas posológicas con las cuales los pacientes presentarían la concentración sérica por encima de la CMI durante mayor periodo de tiempo durante el intervalo posológico serían las de 600 mg/12h y 800 mg/12h.

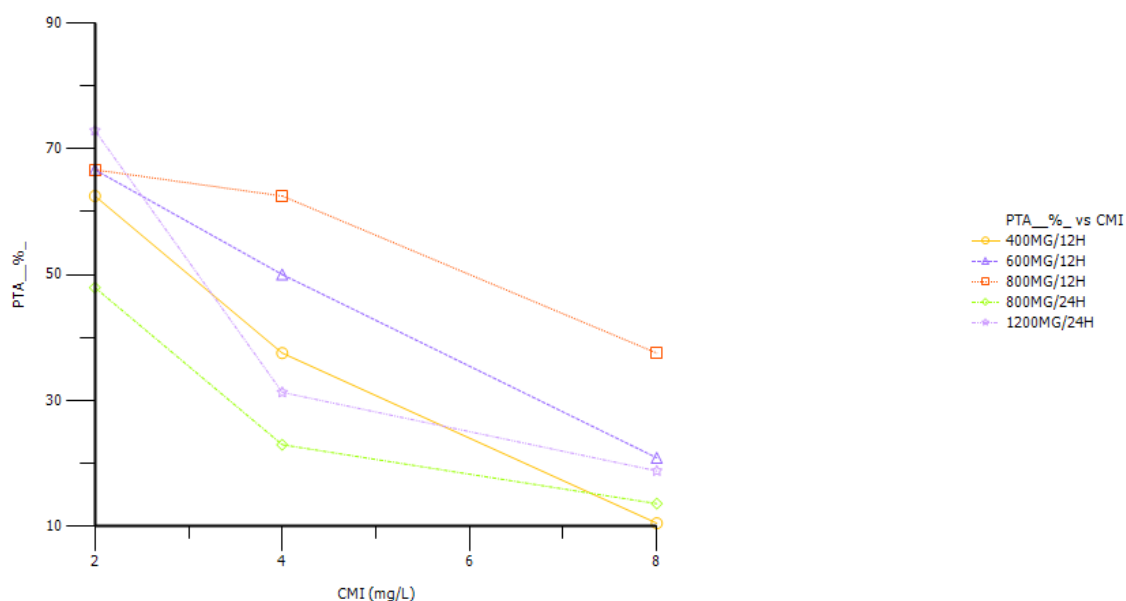


Figura 41. Mediana del periodo de tiempo durante el cual la concentración se encuentra por encima de la CMI frente a las CMI para cada una de las pautas posológicas simuladas.

Dado que el cociente AUC/CMI es un parámetro de eficacia considerado por algunos autores¹², también se simularon los valores de dicho cociente que se obtendrían para cada una de las pautas posológicas señaladas anteriormente, con las CMI de 2 y 4 µg/mL. Los resultados se muestran en la tabla 37, en la que se indica para cada una de las pautas posológicas la mediana del AUC y de los cocientes AUC/CMI para una CMI de 2 µg/mL y de 4 µg/mL, junto con los percentiles 5 y 95.

Tabla 37. Resultados de la mediana del AUC y del cociente AUC/CMI, simulados para cada una de las posologías

Posología	AUC (P5-P95)	AUC/CMI=2 (P5-P95)	AUC/CMI=4 (P5-P95)
400 mg/12h	48,3 (12,35-161,02)	24,15 (6,18-80,51)	12,07 (3,09-40,26)
600 mg/12h	72,45 (18,55-241,57)	36,23 (9,27-120,78)	18,11 (4,64-60,39)
800 mg/12h	96,6 (24,72-322,11)	48,29 (12,36-161,05)	24,15 (6,18-80,53)
800 mg/24h	91,10 (26,36-339,96)	45,55 (13,18-169,98)	22,27 (6,59-84,99)
1200 mg/24h	136,61 (39,51-509,91)	63,30 (19,76-254,95)	34,15 (9,88-127,48)

También se ha calculado para cada una de las simulaciones anteriores, el porcentaje de pacientes que presentarían un cociente AUC/CMI, para las CMI de 2 µg/mL y de 4 µg/mL, por encima de 80. Los resultados se muestran en la tabla 38.

Tabla 38. Porcentaje de pacientes que presentan un cociente AUC/CMI por encima de 80 para cada una de las posologías simuladas

Posología	% Pacientes con AUC/CMI=2>80	% Pacientes con AUC/CMI=4>80
400 mg/12h	5,1	0,45
600 mg/12h	13,65	1,8
800 mg/12h	23,9	5,1
800 mg/24h	23,8	5,75
1200 mg/24h	41,85	14,15

Discusión

6. DISCUSIÓN

6.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA

Los primeros estudios de utilización de linezolid fueron realizados al poco tiempo de iniciarse su comercialización en nuestro país, en el año 2001. Desde entonces, y ciñéndonos sólo a aquellos estudios que se centran en describir la utilización de linezolid, se han publicado cuatro artículos originales y una carta al director, además de diversas comunicaciones a congresos⁶⁸⁻⁷⁷.

Los resultados de los diferentes estudios de utilización mencionados difieren en cada caso, en función de las características del hospital donde se realizan, de la existencia o no de un protocolo de utilización de linezolid aprobado por la comisión de infección hospitalaria profilaxis y política antibiótica, del periodo de realización del estudio y del diseño del mismo.

La mayoría de estudios son retrospectivos, con las limitaciones en cuanto a la recogida de datos que esto conlleva.

En las tablas 39 y 40 se muestran las principales características de los estudios en cuanto a su diseño y datos demográficos:

Tabla 39. Resumen de las características principales de los estudios de utilización publicados

Características del estudio	Morales-Molina, JA. et al. ⁶⁸	Rodríguez, O. et al. ⁶⁹	Rivas, R. et al. ⁷⁰	Ziglam, H.M. et al. ⁷⁶	Mc.Nicholas, S. et al. ⁷⁷
Diseño	Observacional, retrospectivo	Observacional, prospectivo y multicentrico	Descriptivo, retrospectivo	Observacional, prospectivo ϕ	Observacional
Características del Hospital (nº camas)	Tercer nivel (450 camas-14 UCI-)	Sin datos	Sin datos	Sain datos	Docente (504 camas)
Periodo del estudio	Enero 2002-Marzo 2003	Enero 2003-Abril 2004	Año 2008	Marzo 2001-Septiembre 2003	Octubre 2004-Abril 2005

Tabla 39. Continuación

Características del estudio	Morales-Molina, JA. et al. ⁶⁸	Rodríguez, O. et al. ⁶⁹	Rivas, R. et al. ⁷⁰	Ziglam, H.M. et al. ⁷⁶	Mc.Nicholas, S. et al. ⁷⁷
Criterios de inclusión	Todos los pacientes tratados con linezolid*	Pacientes ingresados en UCI a los que se prescribió linezolid**	Pacientes mayores de 14 años ingresados en planta de hospitalización***	Todos los pacientes a los que se prescribe linezolid ^Φ	Todos los pacientes a los que se prescribe linezolid ^Φ
Nº de pacientes incluidos	24(58,3%hombres)	139(68,3%hombres)	30 (63 % hombres)	77	46(53 prescripciones)
Edad-años-Mediana (Min-Max) ó (IQR)^Θ	63,2 (21-79)	66 (19-79)	69,5 (IQR 72)	65 (Sin datos)	Sin datos

*La incidencia de trombocitopenia sólo en pacientes ingresados en la UCI.

**Para profilaxis o tratamiento de infección por cocos Gram + resistentes a meticilina de cualquier localización (infección confirmada o sospecha de la misma)

***Que al menos recibieran una dosis de linezolid. Excluyen UCI, ginecología y pediatría

Φ Deducido de los objetivos del estudio

IQR=Amplitud intercuantil

Tabla 40. Resumen de las características principales de las comunicaciones a congresos publicadas.

Características del estudio	Fuentes de Frutos, MJ. et al. ⁷³	Poquet Jornet, JE. et al. ⁷⁴	Sempere Serrano, P. et al. ⁷⁵	Santos del Prado, R. et al. ⁷¹	Henares López, V. et al. ⁷²
Diseño	Observacional, retrospectivo	Descriptivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, retrospectivo	Observacional, Retrospectivo
Características del Hospital (nº camas)	Sin datos	Segundo nivel (212 camas)	Tercer nivel	General (630 camas)	Sin datos
Periodo del estudio	Octubre2009-Marzo 2010	Enero 2011- Abril 2011	12 meses. Año 2011	Diciembre 2008- Febrero 2009	Enero 2008-Marzo 2009
Criterios de inclusión	Todos los pacientes a los que se prescribe linezolid ingresados en planta de hospitalización (se excluye la UCI)	Todos los pacientes a los que se prescribe linezolid. Φ	Todos los pacientes ingresados en UCI que reciben al menos una dosis de linezolid.	Todos los pacientes a los que se prescribe linezolid.	Pacientes ingresados en el servicio de hematología tratados con linezolid
Nº de pacientes incluidos	15 (53,33% hombres)	49 pacientes (881 dosis de linezolid)	64 (78,12% hombres)	76	17 (12 hombres y 5 mujeres)

Tabla 40. Continuación

Características del estudio	Fuentes de Frutos, MJ. et al. ⁷³	Poquet Jornet, JE. et al. ⁷⁴	Sempere Serrano, P. et al. ⁷⁵	Santos del Prado, R. et al. ⁷¹	Henares López, V. et al. ⁷²
Edad-años- Mediana (IC 95% o Min-Max) Media (±DS)	54,5 (IC 95% 45,5-94,5)	No indicada	63,75 (21-88)	No indicada	46,6 (±18,9)

Φ Deducido de los objetivos y resultados del estudio.

DS=Desviación estándar

IC=Intervalo de confianza

Los que más se asemejan a nuestro estudio, en lo que al periodo de recogida de datos se refiere, son el de Mc Nicholas et al.⁷⁷ y el de Fuentes de Frutos et al.⁷³, y los que se encuentran más próximos temporalmente son el de Poquet Jornet et al.⁷⁴ y el de Sempere Serrano et al.⁷⁵ Esto es importante, pues tratándose de estudios de utilización (prescripción-indicación), la evidencia científica que avala el uso del fármaco estudiado y los hábitos de prescripción podrían cambiar con el paso del tiempo.

Llama la atención, sin embargo, que el número de pacientes incluidos en nuestro estudio (n=84) en relación a la duración del periodo de recogida de datos es más elevado que en la mayoría de estudios publicados en la literatura, incluso los más recientes, lo que indica una mayor incidencia de prescripciones de linezolid en nuestro hospital. No nos es posible realizar comparaciones directas de consumo, pues en ninguno de ellos se expresa el consumo en términos de DDD/estancia. Si analizamos el consumo de linezolid en el HCDGU durante el periodo de recogida de datos (enero-junio 2012) se observa que el consumo global expresado en DDD/100 estancias fue de 1,66. Por otra parte, el consumo anual en el año 2012 fue de 1,74 DDD/100 estancias, similar al obtenido en el periodo de recogida de datos del estudio.

También es de destacar la mayor mediana de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio (79,5 años), que podría influir en una mayor incidencia en la prescripción de linezolid.

6.1.1 SERVICIO CLÍNICO

Son pocos los estudios que recogen el servicio prescriptor. En el estudio de Morales-Molina et al.⁶⁸ el principal servicio prescriptor es la UCI, en el de Rivas et al.⁷⁰, que excluía pacientes de UCI, los pacientes se distribuyen en dos servicios: medicina interna (93%) y cirugía vascular (7%), en el de Poquet Jornet et al.⁷⁴ un 50,9% de las prescripciones se originan en la UCI, 26,4% en medicina interna, 17% en servicios quirúrgicos y un 5,7% provienen de hospitalización domiciliaria, y en el de Santos del Prado et al.⁷¹ los servicios que prescribieron linezolid con más frecuencia fueron enfermedades infecciosas (28,9%), cirugía vascular (23,7%), medicina interna (11,8%), neumología (9,2%) y hospitalización domiciliaria (7,9%).

En nuestro estudio, a diferencia de lo que ocurre en los referenciados que incluyen UCI junto al resto de especialidades médicas, la mayoría de prescripciones fueron de medicina interna (42,86%), seguida de UCI (23,81%) y de los servicios quirúrgicos (23,9%). Sin embargo, es difícil realizar comparaciones dado que se desconoce el número de estancias de los servicios de UCI en los estudios señalados.

Aunque el mayor número de prescripciones de nuestro estudio provienen de medicina interna, el consumo, expresado en DDD/100 estancias, es mucho mayor en la UCI: 11,94 DDD/100 estancias versus 1,43 DDD/100 estancias en el resto de servicios, debido a que este antibiótico se utiliza para el tratamiento de infecciones complicadas por gérmenes resistentes, circunstancia más frecuente en pacientes cuyo estado es crítico. Además también podría justificarse debido a la necesidad de emplear antibioticoterapia empírica inicial más agresiva en pacientes cuya situación clínica es crítica, con el fin de evitar un fracaso terapéutico y lograr un beneficio clínico temprano, aunque después se lleve a cabo la desescalada del tratamiento. Esto se pone de manifiesto en nuestro estudio, pues aunque sólo en un 18,3% de casos el linezolid es el tratamiento antibiótico inicial, en la UCI este porcentaje asciende a un 35%.

Sólo Ziglan et al.⁷⁶ y Mc Nicholas et al.⁷⁷ hacen referencia en su estudio a la necesidad de aprobación previa de las prescripciones de linezolid por un especialista en enfermedades infecciosas o un microbiólogo clínico. En el estudio de Ziglan et al.⁷⁶ el 44% de las prescripciones fueron aprobadas por dichos especialistas, aunque señalan que esta cifra podría ser superior, dado que en ocasiones no queda reflejado en la historia clínica. En el caso de Mc Nicholas et al.⁷⁷, el 43% de las prescripciones fueron

solicitadas por el servicio de enfermedades infecciosas o microbiología clínica, incluso en la UCI, frente a un 57% de prescripciones autónomas. En nuestro medio, la prescripción tanto de linezolid como del resto de agentes antimicrobianos de uso restringido, no está limitada a ninguna especialidad médica, si bien se encuentra restringida a indicaciones concretas que deben justificarse.

6.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO CON LINEZOLID

6.1.2.1 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Si comparamos las medianas de duración del tratamiento con linezolid en los diferentes estudios, nos encontramos en torno a las mismas cifras que en la mayoría de ellos. En casi todos, la mediana de duración del tratamiento oscila entre 6-12 días, con una gran amplitud intercuantil. Destaca, por elevada, la mediana de duración de tratamiento del estudio realizado por Ziglam et al.⁷⁶, que se eleva a 22 días, lo que podría explicarse, en parte, por una mayor frecuencia de infecciones de hueso y articulaciones en este estudio, las cuales precisan de tratamientos más prolongados para su resolución.

El único estudio en el que se recogen el número de pacientes en los que se superan los 28 días de tratamiento recomendado con linezolid es el de Rivas et al.⁷⁰, en el cual un 3,3% (n=1) de los participantes en el estudio (N=30) recibió linezolid durante más de 28 días, aunque no se hace referencia a la indicación clínica, frente a un 7,1% (n=6) de pacientes en nuestro estudio: dos por infección de prótesis, un paciente por osteomielitis, otro por infección de herida quirúrgica, un caso de pancreatitis y un paciente con un absceso cerebral. Sólo se llegó a aislar SARM en un 33,3% (n=2) de los pacientes anteriores, a pesar de que en todos ellos se realizaron cultivos, y en todos excepto en uno se llegaron a aislar uno o más microorganismo. Los dos pacientes con infección de prótesis habían sido tratados en los tres meses previos con cotrimoxazol, y se podría justificar el empleo de linezolid frente a vancomicina, a pesar de no llegar a aislar SARM, por la posibilidad de emplear la vía oral. Sin embargo, a juicio del investigador, en el caso de pancreatitis y el absceso cerebral se podría haber realizado la desescalada del tratamiento por otra antibioticoterapia de administración oral.

6.1.2.2 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los únicos estudios que contemplan la terapia secuencial, son el de Ziglam et al.⁷⁶ y el de Rodríguez et al.⁶⁹ En el primero, la mediana de días de administración iv fue de 7,2, frente a 15,7 p.o, aunque no indican en que porcentaje se utiliza una u otra vía, o en cuantos pacientes se lleva a cabo la terapia secuencial. La mediana de días de administración iv obtenida en nuestro estudio es similar, 8 días, sin embargo la mediana de días de administración oral es bastante inferior, 7 días, con una gran amplitud intercuantil (IQR 33), lo que podría explicarse por la escasa utilización de la terapia secuencial en nuestro estudio o por el perfil de los pacientes incluidos en el mismo, con una mayor mediana de edad y la presencia de más comorbilidades. El estudio de Rodríguez et al.⁶⁹ recoge también la frecuencia de utilización de la vía i.v: de las 139 indicaciones tan sólo en un caso se utiliza la vía oral, previa al alta del paciente. Sin embargo, su estudio se restringe sólo a pacientes ingresados en UCI, cuya situación clínica justificaría la dificultad para utilizar la vía oral. En el estudio de Santos del Prado et al.⁷¹ la principal vía de utilización es la oral, en un 43% (n=32), realizando terapia secuencial en un 20% (n=15). En nuestro estudio se observa una infrautilización muy notable de la vía oral, pues el 96,4% (n=81) de los pacientes inician el tratamiento por vía i.v, llevando a cabo la terapia secuencial en un 18,5% (n=15) de los casos. Este es uno de los aspectos, en opinión del doctorando, en los que se podría mejorar la utilización del linezolid en nuestro hospital, pues en un 24,7% (n=20) de los casos no se realizó la terapia secuencial con linezolid, a pesar de que los pacientes toleraban la vía oral, desaprovechando una de las ventajas de este tratamiento farmacológico, como es su elevada biodisponibilidad tras la administración oral y la posibilidad de evitar problemas de infecciones relacionados con la contaminación de los accesos venosos o incluso la posibilidad de continuar el tratamiento ambulatoriamente.

6.1.2.3 TIPO DE TRATAMIENTO

Debe hacernos reflexionar el elevado número de tratamientos que se inician de manera empírica en nuestro estudio, 78% de los casos. En el estudio de Rodríguez et al.⁶⁹ el porcentaje de tratamientos que se inician de manera empírica es de un 58,7%, en el de Santos del Prado et al.⁷¹ es de un 54%, en el de Rivas et al.⁷⁰ es de un 46,7% y en el de Mc.Nicholas et al.⁷⁷ de un 41%.

Con respecto a la realización de desescalada tras conocer los resultados microbiológicos, el porcentaje fue de un 9,5% (n=8), similar al obtenido en el estudio de Rodríguez et al.⁶⁹ e inferior al obtenido en el de Rivas et al.⁷⁰ con un 16,7%, aunque si tenemos en cuenta sólo aquellos pacientes en los que, en opinión de doctorando, hubiera sido posible la terapia de desescalonamiento (n=20) este porcentaje asciende a un 40%, superior al obtenido por Sempere Serrano et al.⁷⁵.

Es importante señalar la escasa utilización de linezolid de manera dirigida en nuestro estudio, teniendo en cuenta, además, que la ficha técnica restringe su utilización en el caso de las IPPB para cuando exista confirmación microbiológica de que la misma está causada por cocos Gram + sensibles a linezolid, lo que también señalan en su estudio Santos del Prado et al.⁷¹.

A este elevado porcentaje de utilización de manera empírica de linezolid podría haber contribuido la dificultad que existía en nuestro hospital para acceder de manera rápida a los resultados del laboratorio de microbiología, dado que en el momento que se realizó este estudio los resultados de microbiología no se podían consultar en la historia clínica informatizada.

Parece más excepcional el resultado obtenido por Sempere Serrano et al.⁷⁵ en su estudio, restringido a pacientes de la UCI, en el cual el 100% de los tratamientos se iniciaron de manera empírica, si bien el porcentaje de desescalada en su estudio es el mayor de todos, con un 34,18% de casos en los que se realiza la desescalada del tratamiento. Estos resultados podrían justificarse por la necesidad de iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible en pacientes cuyo estado es crítico, pues en todos los estudios en los que se incluyen pacientes ingresados en UCI el porcentaje de inicio del tratamiento de manera empírica es mayor^{69,75}. De hecho en nuestro estudio, si nos ceñimos solo a los pacientes ingresados en UCI, el 95% de las prescripciones (19/20) fueron empíricas, aunque el porcentaje de desescalada es bastante inferior al obtenido por Sempere Serrano et al.⁷⁵.

Otro aspecto del tratamiento que se evalúa en la mayoría de estudios es si éste es de inicio o de rescate. Los resultados varían mucho de un estudio a otro, con un 84% de tratamientos de rescate en el estudio de Ziglam et al.⁷⁶, 69,6% en el de Henares López et al.⁷², un 45% en el de Mc Nicholas et al.⁷⁷, 31,2% en el de Rodríguez et al.⁶⁹, y 16.7%

en el de Rivas et al.⁷⁰. Los resultados de nuestro estudio están en la línea de los de Ziglam et al.⁷⁶, con un 81,7% (n=67) de tratamientos de rescate. De éstos, en un 17,9% (n=12) se utilizó vancomicina y/o daptomicina y/o tigeciclina y/o rifampicina y/o cotrimoxazol como tratamiento previo a linezolid para cubrir SARM. También hubo un 4,5% (n=3) de casos en los que se empleó cotrimoxazol como tratamiento previo y un 1,5% (n=1) en el que se utilizó daptomicina antes que linezolid para cubrir SARM. En el resto de tratamientos de rescate, 76,1% (n=51), no se estaba cubriendo SARM hasta el inicio del tratamiento con linezolid, aunque sí se utilizaban antibióticos para cubrir algunos otros cocos gram positivos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo con antibióticos glucopeptídicos en el estudio de Ziglam et al.⁷⁶ fue mucho mayor, 71%, frente a un 17,9% en nuestro estudio. Desafortunadamente no es posible comparar la situación clínica basal, la función renal o las comorbilidades de los pacientes incluidos en los diferentes estudios.

Por otro lado, en un estudio¹¹⁵ realizado sobre 49 pacientes de nuestro hospital tratados con vancomicina y a los que se les monitorizaron las concentraciones séricas, se obtuvo una incidencia de nefrotoxicidad-definida como un incremento del 50% de la creatinina inicial, o una diferencia mayor a 0,5 mg/dl entre la creatinina final e inicial- de un 22,5% (n=9), con un riesgo 2,4 veces mayor de sufrir nefrotoxicidad (IC 95%: 1,1-5,6) en aquellos pacientes que presentaban una concentración sérica valle de vancomicina superior a 20 µg/mL. El rango terapéutico de referencia habitual para la concentración sérica valle de vancomicina es de 10-15 µg/mL, no obstante, en infecciones complicadas (endocarditis bacteriana, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por S.aureus) se recomiendan niveles valle entre 15-20 µg/mL¹¹⁶. La realización de una correcta monitorización farmacocinética ayuda a individualizar la dosis en cada paciente asegurando la mayor eficacia y disminuyendo la posibilidad de aparición de nefrotoxicidad.

En el resto de estudios, el porcentaje de tratamientos de inicio con linezolid es mayor, aunque el único que contempla tratamientos de rescate en pacientes en los que no se cubría SARM es el de Rivas et al.⁷⁰, en el que se utiliza como tratamiento de rescate en un 16,6% (n=5) de casos, en un caso tras tratamiento previo con vancomicina, y en el resto de casos (n=4) no se cubría SARM. El hecho de que el resto de estudios sólo consideren como tratamiento de rescate a aquellos pacientes que hubieran recibido de manera previa antibióticos específicos para SARM nos hace pensar que esta podría

también ser una de las causas de que el porcentaje de tratamientos de inicio sea bastante mayor que el obtenido en nuestro estudio.

Así, en el estudio de Rodríguez et al.⁶⁹ el porcentaje de utilización como tratamiento de rescate es de un 31,2%, pero sólo contempla tratamiento previo con glucopéptidos, por lo que puede ser que en este estudio se excluyan de este porcentaje pacientes que hubieran recibido otros tratamientos para SARM distintos de los glucopéptidos, como rifampicina o cotrimoxazol, o pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico previo diferente de los antibióticos glucopéptídicos que no cubriera SARM. El porcentaje de pacientes en el que se utiliza tras tratamiento previo con vancomicina es similar al nuestro, de un 18,1%. Sin embargo, también hay un 13,1% de pacientes en los que se utiliza teicoplanina como tratamiento previo. En nuestro estudio no hay ningún paciente con tratamiento previo con teicoplanina, antibiótico muy poco utilizado en nuestro medio, a la luz de los resultados obtenidos. En el estudio de Henares López et al.⁷² restringido a pacientes hematológicos, se utiliza como tratamiento de rescate tras glucopéptidos en un 69,6%, pero sucede igual que en el estudio de Rodríguez et al.⁶⁹, que sólo contempla tratamiento previo con glucopéptidos, pudiendo excluirse como tratamientos de rescate pacientes que hubieran recibido otros antibióticos activos frente a cocos Gram + o SARM.

6.1.2.4 TRATAMIENTO CONCOMITANTE

El único estudio, aparte del nuestro, que contempla el tratamiento antibiótico concomitante administrado al paciente es el de Rodríguez et al.⁶⁹. A pesar de la separación en el tiempo entre ambos estudios los resultados obtenidos en este aspecto son bastante similares. En la mayoría de los casos, más de un 80%, el linezolid se utilizó en combinación con uno o más antibióticos activos frente a bacilos Gram -. En ambos estudio son los antibióticos carbapenémicos los que con más frecuencia acompañan al linezolid, seguidos de las quinolonas (levofloxacino o ciprofloxacino) y la piperacilina-tazobactam. Todos ellos están recogidos en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la neumonía e IPPB.

6.1.3 CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

6.1.3.1 TIPO DE INFECCIONES

En la mayoría de estudios son las infecciones de origen respiratorio las más frecuentes, ya sea neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad o neumonía asociada a ventilación mecánica. Destacan en nuestro estudio algunos casos de infección respiratoria no documentada como neumonía que son tratadas con linezolid (n=16). De éstos, el 81,2 % fueron tratamientos de rescate, tras antibióticoterapia de amplio espectro que cubría cocos Gram + en la mayoría de los casos (n=11), tan sólo en dos pacientes se utilizaron previamente al linezolid antibióticos que cubrían SARM (daptomicina y cotrimoxazol respectivamente), y en ninguno de los casos se utilizaron previamente antibióticos glucopeptídicos.

Al igual que en nuestro estudio, las IPPB ocupan también un lugar destacado en el resto de estudios, en algunos incluso con una mayor frecuencia que las infecciones respiratorias, como en los estudios de Rivas et al.⁷⁰, Ziglam et al.⁷⁶, Santos del Prado et al.⁷¹ y Mc. Nicholas et al.⁷⁷.

El resto de indicaciones encontradas, aunque menos frecuentes, también son comunes a las del resto de estudios: infecciones de prótesis, osteomielitis, sepsis, bacteriemia, infecciones del SNC, infecciones urinarias e infecciones no localizadas.

Tanto en nuestro estudio como en el de Rodríguez et al.⁶⁹ predominan las infecciones de tipo nosocomial. En el resto de estudios no se clasifican la totalidad de infecciones en función de su origen intra o extrahospitalario.

En nuestro estudio hubo dos casos de utilización de linezolid como profilaxis quirúrgica, y en uno de ellos el paciente había sido tratado previamente con linezolid de manera satisfactoria. En el resto de estudios de utilización tan sólo se ha reportado un caso de utilización de linezolid como tratamiento profiláctico en el estudio de Rodríguez et al.⁶⁹, aunque no se especifica nada más acerca de él.

6.1.3.2 CULTIVOS REALIZADOS

El porcentaje de pacientes en los que se realiza algún tipo de cultivo es muy elevado, 90,2%, y coincide con el de otros estudios, como el de Poquet-Jornet et al. (94,3%)⁷⁴.

En el resto de estudios tan sólo se indica el porcentaje de pacientes en los que se aíslan los distintos microorganismos encontrados. Los cocos Gram + aislados con mayor frecuencia coinciden con el resto de estudios: *Staphylococcus aureus*, *Sataphylococcus epidermidis* y *Enterococcus*. El porcentaje de aislamiento de SARM (16,9%) es muy similar al obtenido en el estudio de Poquet-Jornet et al.(16%)⁷⁴ y Rivas et al. (18,7%)⁷⁰ y algo inferior al obtenido en el estudio de Rodríguez et al. (24,6%)⁶⁹. Los estudios de Ziglam et al.⁷⁶ y Mc. Nicholas et al.⁷⁷ presentan un mayor porcentaje de aislamiento de SARM, 56% y 49% respectivamente, que podría explicarse por una mayor utilización de manera dirigida del linezolid, específicamente frente a infecciones por cocos Gram + resistentes a meticilina y/o vancomicina. El 85,7% (n=12) de los SARM aislados en nuestro estudio fueron sensibles a linezolid, pero encontramos dos casos de resistencias (CMI>4 µg/mL), en los cuales la CMI de vancomicina fue de 2 µg/mL. Este dato es ligeramente inferior al descrito en la guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*¹¹⁷, publicada en 2013, según la cual en España el 99,8% de los aislamientos de SARM son sensibles a linezolid, lo que podría ser debido a una mayor presión selectiva derivada de una mayor utilización de linezolid en nuestro medio. El 100% de los aislamientos de SARM fueron sensibles a vancomicina, en un 42,9% la CMI fue ≤1 µg/mL y en un 57,1% la CMI fue de 2 µg/mL. Se han analizado todos los casos de aislamiento de SARM en nuestro estudio, encontrando adecuado el tratamiento con linezolid en todos excepto en tres de los casos, en los que no se encuentra ninguna justificación o ventaja, pudiendo haber empleado antes antibióticos glucopeptídicos: dos casos de infecciones respiratorias en pacientes con buena función renal, en los que la CMI para vancomicina fue de 0,5 µg/mL y en los que además se empleo linezolid por vía i.v; y un paciente con neumonía nosocomial, CMI para vancomicina de 0,5 µg/mL y una función renal aceptable. En el estudio de Rivas et al.⁷⁰ también fueron todos los SARM sensibles a vancomicina, aunque no se indican las CMI obtenidas. El estudio de Mc Nicholas et al.⁷⁷ señala la utilización de linezolid de inicio en un 55% de casos con aislamiento de microorganismos sensibles a vancomicina, sin aparente ventaja o justificación frente a ésta en un 31% de los casos. El porcentaje de aislamiento de *Enterococcus* en nuestro estudio fue de un 12,2%, cercano al obtenido por Ziglam et al.⁷⁶ y Mc Nicholas et al.⁷⁷, pero en nuestro caso todos los *Enterococcus* fueron sensibles a vancomicina, mientras que en su caso existía una proporción igual o mayor de *Enterococcus* resistentes a vancomicina que de *Enterococcus* sensibles.

En ninguno de los estudios de utilización realizados hasta la fecha se han documentado casos de microorganismos resistentes a linezolid. En nuestro estudio aparecieron cuatro casos de resistencia, dos de SARM, uno de *Staphylococcus aureus* y otro de *Staphylococcus epidermidis*, además también se aislaron cocos Gram + resistentes a linezolid en el curso del tratamiento o una vez finalizado el mismo. Estos hallazgos son de gran importancia, y deben ser tenidos en consideración, pues una elevada presión selectiva generada por el uso de antibióticos, en este caso linezolid, de manera “no adecuada” y durante periodos prolongados de tiempo favorece la aparición de resistencias^{36,59,63–65}. En este sentido, diferentes sociedades científicas de nuestro país, conscientes de este problema, están promoviendo el desarrollo y puesta en marcha en los hospitales españoles de programas para la optimización y racionalización de la terapéutica antimicrobiana (PROA), por medio de equipos multidisciplinares de médicos especialistas en enfermedades infecciosas, internistas, intensivistas, preventivistas, microbiólogos, farmacólogos y farmacéuticos clínicos, encargados de promover y desarrollar actividades formativas y de ayuda a la prescripción, encaminadas a mejorar el uso de antimicrobianos, reducir los eventos adversos y utilizar los antibióticos más eficientes, dirigidos por la Comisión de infección hospitalaria, profilaxis y política antibiótica del propio hospital¹¹⁸.

En un 30,5% (n=25) de los casos no se llegó a aislar ningún microorganismo; estos resultados reflejan lo indicado en la literatura científica respecto a las dificultades que existen en la práctica clínica para aislar el agente etiológico causal de muchas infecciones^{29,119–124}.

6.2 ADECUACIÓN AL PROTOCOLO DE “USO RESTRINGIDO” DE LINEZOLID EN EL HCDGU

Los resultados obtenidos en nuestro estudio reflejan un elevado porcentaje de ausencia de adecuación al protocolo de uso restringido aprobado en el Hospital (35,7%), fundamentalmente por omisión de la petición bajo el protocolo, o petición con posterioridad al inicio del tratamiento con linezolid. Esto se ve propiciado debido a la ausencia de un sistema de prescripción en dosis unitaria en el hospital, lo que favorece

la acumulación de viales de linezolid en los botiquines de las plantas, pues una vez aprobada una petición mediante el protocolo establecido, el Servicio de Farmacia dispensa medicación para cubrir cuatro días de tratamiento, de manera que si el paciente finaliza antes su tratamiento, los viales sobrantes permanecen en el botiquín de la planta, pudiendo ser utilizados para iniciar otros tratamientos antes de su aprobación por parte del Servicio de Farmacología Clínica.

Por otro lado, el protocolo de petición de linezolid como antibiótico de uso restringido aprobado en el Hospital tan sólo contempla, para autorizar o no la petición, la cumplimentación de uno o varios campos relacionados con la indicación para la que se desea emplear el antibiótico, sin aportar otros parámetros clínicos objetivos que justifiquen el empleo de linezolid frente a otras alternativas terapéuticas, lo que dificulta la toma de decisión para autorizar o no su uso.

La consideración de linezolid como antibiótico de uso restringido se debe a la necesidad de preservar los nuevos antibióticos, con el fin de evitar que una utilización elevada de los mismos de lugar a la aparición de microorganismos resistentes, frente a los cuales no tendríamos ninguna alternativa terapéutica. De hecho, en nuestro estudio encontramos cuatro casos en los que se aislaron microorganismos resistentes a linezolid, cuando hace unos años apenas había evidencias de microorganismos resistentes a linezolid en el HCDGU.

Según este protocolo, se justifica la utilización de linezolid en caso de que exista sospecha o certeza de neumonía o IPPB producida por SARM, así como en caso de alergia/intolerancia/toxicidad o fracaso a β -lactámicos e incluso en “otras” indicaciones, sin ninguna restricción. Sin embargo, en ninguna de las dos indicaciones explicitadas en el protocolo se contempla el haber empleado de manera previa otras alternativas, como es el caso de los antibióticos glucopeptídicos, que serían una alternativa efectiva y recomendada en las GPC en muchas ocasiones, lo que consideramos una importante limitación de este protocolo. Tampoco se incluyen datos de función renal que podrían justificar el empleo de linezolid en vez de vancomicina o teicoplanina. Por otro lado, el microorganismo aislado, así como la CMI del mismo frente a linezolid y vancomicina sería otro aspecto que justificaría la necesidad de emplear linezolid, que tampoco se contempla en el protocolo.

En opinión del doctorando, sería necesario un protocolo más completo, basado en parámetros objetivos que pudieran ser plasmados por el clínico y corroborados por el facultativo responsable de la autorización de dicha prescripción, mediante consulta en la historia clínica del paciente. Creemos que dicho protocolo debería contemplar los siguientes aspectos:

- Indicación para la que se prescribe linezolid
 - Neumonía
 - IPPB
 - Otras
- Utilización previa de otros antibióticos
 - B-lactámicos
 - Antibióticos glucopeptídicos
 - Rifampicina
 - Cotrimoxazol
 - Otros
- Microorganismos aislados
 - CMI
- Parámetros de función renal
 - Urea
 - Creatinina sérica
- Medicación concomitante

De manera que la utilización de linezolid quedara restringida a aquellas indicaciones y/o pacientes en los que no sea posible emplear otras alternativas, siempre que exista sospecha fundada o certeza de que la infección está causada por SARM .

Un protocolo que contemple las variables señaladas anteriormente podría ayudar al clínico a evaluar mejor la decisión de iniciar o no el tratamiento con linezolid frente a otras alternativas, así como reducir las discrepancias observadas en este estudio entre el motivo de solicitud de linezolid y lo reflejado en la historia clínica del paciente, al contemplar variables objetivas relativamente sencillas de consultar en la historia clínica del paciente.

El estudio de Ziglam et al.⁷⁶ también realiza una auditoria terapéutica para evaluar la adecuación de utilización de linezolid al protocolo de restricción de uso aprobado en su

hospital. Dicho protocolo presenta diferencias notables con respecto al nuestro. En primer lugar, se consideran las siguientes posibles indicaciones para la utilización de linezolid:

- Infección por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glucopépticos o por *Enterococcus* resistentes a vancomicina, confirmada
- Terapia secuencial de antibióticos glucopeptídicos a linezolid oral cuando rifampicina oral o cotrimoxazol no sean alternativas adecuadas.
- Dificultad de acceso venoso o contraindicación para el tratamiento con antibióticos glucopeptídicos
- Terapia secuencial para pacientes externos, como alternativa a la teicoplanina
- Pacientes con reacciones adversas graves a teicoplanina o vancomicina, incluyendo fallo renal
- Fracaso clínico al tratamiento con antibióticos glucopeptídicos
- Otros (indicar detalladamente)

Además, también contempla otros tratamientos previos administrados al paciente:

- Vancomicina sola
- Teicoplanina sola
- Vancomicina y rifampicina
- Teicoplanina y rifampicina
- Rifampicina y trimetoprim
- Rifampicina y ciprofloxacino
- Otros (especificar)

En caso de aprobación, ésta es válida para 21 días, transcurridos los cuales se deberá reevaluar de nuevo el tratamiento. En este protocolo también se recuerda que el linezolid puede causar trombocitopenia, por lo que se deberán realizar recuentos hematológicos semanalmente.

Los resultados del estudio de Ziglam et al.⁷⁶ revelaron un elevado grado de cumplimiento con las recomendaciones establecidas en su protocolo, aunque la principal justificación para el empleo de linezolid, en un 34%, fue la dificultad de emplear la vía i.v o la presencia de alguna contraindicación para el tratamiento con antibióticos glucopeptídicos, como el fallo renal, seguida del fracaso clínico o intolerancia al tratamiento glucopeptídico (32%). Es importante destacar que un elevado porcentaje de pacientes de este estudio, 71%, habían recibido previamente tratamiento con antibióticos glucopeptídicos antes que con linezolid, frente a un 17,9% en nuestro estudio, lo que indica que en el estudio de Ziglam et al.⁷⁶ el tratamiento con antibióticos glucopeptídicos continuaba siendo la primera línea de tratamiento, antes que linezolid, para el tipo de indicaciones señaladas. En nuestro estudio, en cambio, el linezolid se emplea como primera línea de tratamiento en la mayoría de ocasiones, si bien es cierto que el estudio de Ziglam et al.⁷⁶ se realizó entre los años 2001-2003, cuando la evidencia para el empleo de linezolid en primera línea frente a antibióticos glucopeptídicos en el tratamiento de la neumonía por SARM era mucho menor, tal y como señala también Mc Nicholas et al.⁷⁷. Por otro lado, la mediana de edad de los pacientes de su estudio es también inferior a la de nuestros pacientes (65 vs 79,5 respectivamente), por lo que es de esperar que la función renal también sea mejor, aunque este hecho no se puede constatar. El estudio de Mc. Nicholas et al.⁷⁷, realizado entre 2004 y 2005, con seis meses de duración, señala que sus resultados en cuanto a adecuación de uso de linezolid también difieren con respecto a los de Ziglam et al.⁷⁶, pues su auditoria refleja un uso frecuente de linezolid sin aparente justificación microbiológica, y su utilización como tratamiento de primera línea en infecciones que podrían haber respondido adecuadamente al tratamiento con antibióticos glucopeptídicos.

Para concluir este apartado, el investigador considera que un protocolo de utilización de linezolid debería establecer claramente su lugar en la terapéutica, y en caso de que se desee restringir el uso del fármaco a determinadas situaciones clínicas, éstas deberían estar establecidas. En base a la evidencia recogida en las GPC, consideramos que para restringir adecuadamente la utilización de linezolid a posibles infecciones por SARM sería necesario evaluar, al menos, los siguientes aspectos: el tratamiento previo con antibióticos glucopeptídicos, la función renal, los microorganismos aislados y su CMI, lo que ayudaría a evaluar mejor la adecuación de uso de linezolid por parte de todos los

facultativos, y facilitaría en gran medida la realización de posteriores auditorías terapéuticas.

6.3 ADECUACIÓN A LA FICHA TÉCNICA

La ficha técnica de un fármaco es el documento oficial en el que se recogen las características técnicas del medicamento en cuestión, en cuanto a composición, indicaciones aprobadas, forma de utilización, características farmacológicas, características farmacocinéticas, interacciones, precauciones de uso y reacciones adversas. Este documento es elaborado por el laboratorio fabricante y aprobado por las agencias reguladoras responsables de la autorización de comercialización del fármaco en cada país. Las indicaciones clínicas para las que se aprueba inicialmente un fármaco deben estar sustentadas por la evidencia científica y basadas en los resultados de ensayos clínicos bien diseñados, realizados en un número suficiente de pacientes.

Sin embargo, una limitación importante de este documento es que no realiza ningún posicionamiento terapéutico del fármaco. Cuando se trata de un principio activo autorizado para tratar una patología para la cual no existe ninguna otra alternativa terapéutica esto no plantea ningún problema, pero cuando se trata, como ocurre en muchas ocasiones, de un principio activo nuevo indicado para tratar patologías para las cuales ya existen otras alternativas terapéuticas, se hace necesario establecer unos criterios de utilización en el hospital de cada uno de los fármacos posibles, basados en la evidencia científica existente, así como en criterios de eficiencia, que permitan establecer en que situaciones clínicas y para que pacientes se van a utilizar cada uno de los fármacos disponibles, con el fin de evitar que éstos se utilicen de manera arbitraria. Esto es lo que llamamos el posicionamiento terapéutico del fármaco, es decir, establecer que lugar va a ocupar ese medicamento en la terapéutica de una patología. En nuestro país esta responsabilidad recae, en última instancia, en la Comisión de Farmacia y Terapéutica de cada hospital, órgano multidisciplinar en quien el director médico delega la función de establecer la política de utilización de medicamentos en el centro.

Ante la falta de un protocolo del Hospital en el que se posicione claramente el fármaco dentro de la terapéutica de una patología, existen las GPC, documentos elaborados por sociedades científicas de reconocido prestigio o por grupos de trabajo de expertos en la materia, que recogen y analizan toda la evidencia científica disponible, estableciendo una serie de recomendaciones acerca del tema de que tratan, por ejemplo, el tratamiento de una determinada patología.

Por otra parte, en muchas ocasiones, la propia práctica clínica lleva a situaciones en las cuales se hace necesario tratar a un paciente con un fármaco, más allá de las indicaciones reflejadas en su ficha técnica, tras haber agotado otras alternativas terapéuticas. Sin embargo, también nos encontramos con situaciones opuestas, en las que se hace necesario restringir las indicaciones de la ficha técnica, como es el caso de muchos antibióticos, para preservar aquellos antibióticos más novedosos y evitar o retrasar la aparición de resistencias.

En nuestro hospital nos encontramos con las dos circunstancias anteriores. En primer lugar, la Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política antibiótica, en aras de preservar el linezolid, decidió darle la consideración de antibiótico de uso restringido, tratando de limitar su uso, de acuerdo a lo establecido en las GPC, a aquellas indicaciones aprobadas en su ficha técnica, siempre que existiera sospecha o certeza de que la misma estuviera causada por SARM, a pesar de que en la ficha técnica se aprueba su utilización en las indicaciones aprobadas cuando se tenga la certeza o sospecha de que las mismas están causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. En segundo lugar, los resultados obtenidos en nuestro estudio reflejan que, en la mayoría de los casos, la utilización de linezolid no se ajustó a lo recogido en su ficha técnica, debido a su utilización para alguna indicación no recogida en la misma: infección de prótesis, sepsis, bacteriemia, meningitis, profilaxis quirúrgica, infección urinaria, absceso cerebral, absceso pulmonar, cerebritis, infección no localizada, pancreatitis, osteomielitis, infección respiratoria e IPPB sin confirmación microbiológica previa y/o con sospecha de coinfección por microorganismos Gram - sin utilizar antes otras alternativas disponibles.

Se ha buscado la evidencia científica existente en torno a las indicaciones no recogidas en la ficha técnica del fármaco, para evaluar la justificación del empleo de linezolid en cada uno de estos casos.

6.3.1 INFECCIONES DE PRÓTESIS

La evidencia científica disponible acerca de las infecciones de prótesis se encuentra recogida en las GPC para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de prótesis elaboradas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁹⁵. Esta guía sitúa al linezolid como segunda línea de tratamiento (junto a vancomicina y/o daptomicina) en el caso de infecciones de prótesis causadas por *Staphylococcus* sensible y resistente a oxacilina y *Enterococcus* sensible y resistente a penicilina. En el caso del *Staphylococcus* resistente a oxacilina y *Enterococcus* resistente a penicilina la primera opción de tratamiento es la vancomicina. En nuestro estudio encontramos cuatro casos de utilización de linezolid para el tratamiento de infecciones protésicas. Los microorganismos aislados en la herida fueron, *Bacteroides fragilis* en un paciente, *Staphylococcus epidermidis* en dos pacientes, aunque en uno de ellos se informó como probable contaminación cutánea por parte del servicio de microbiología, y cuatro microorganismos: *Staphylococcus hominis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis* en el paciente restante. Todos los pacientes presentaban una buena función renal, sin embargo tan sólo en 2 de los 4 casos los pacientes fueron tratados con vancomicina antes que con linezolid; en los dos casos restantes los pacientes son tratados con linezolid antes que con vancomicina, lo que se justifica por la administración del linezolid p.o, pues uno de los pacientes es tratado por esta vía desde el inicio, y en el otro se realiza la terapia secuencial tras cuatro días de administración iv, a pesar de que ninguno de los pacientes es dado de alta en el curso del tratamiento.

6.3.2 OSTEOMIELITIS

Encontramos dos casos en los que se utilizó linezolid para el tratamiento de la osteomielitis. En el primero de ellos se pauta linezolid tras tratamiento previo con meropenem para una osteomielitis esternal en un paciente con función renal aceptable en el que no se llegó a aislar ningún microorganismo tras realizar dos cultivos de herida. El otro es un caso de osteomielitis crónica sobre material protésico, en el que se pauta linezolid de manera dirigida tras aislar SARM en la herida, con una CMI para vancomicina de 0,5. El paciente es tratado previamente con cefazolina y presenta una buena función renal. Tras iniciar el tratamiento se logra la negativización completa del

cultivo y el paciente es dado de alta con linezolid. En los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento el paciente sufre una reinfección que es tratada inicialmente con teicoplanina. La utilización de linezolid para el tratamiento de la osteomielitis es una práctica bastante frecuente. Se han encontrado múltiples estudios descriptivos de casos aislados o series de casos^{125–138}. En muchos de ellos los resultados de efectividad obtenidos para el tratamiento de la osteomielitis con linezolid se encontraron por encima del 80%^{127,129,131,135–137}. En la mayoría de ellos no se utiliza linezolid como tratamiento de primera línea, si no tras el fracaso de otras alternativas terapéuticas, incluidos antibióticos glucopeptídicos, como vancomicina. En todos ellos se hace referencia a los problemas de seguridad acontecidos, principalmente hematológicos (anemia y trombocitopenia con mayor frecuencia), neuropatía periférica y neuropatía óptica, relacionados con el tratamiento a largo plazo con linezolid, por lo que se recomienda seguir las indicaciones de la ficha técnica en cuanto a la realización de recuentos hematológicos semanales, monitorización oftalmológica periódica a partir de 28 días de tratamiento y la valoración del balance beneficio-riesgo en caso necesario. Por otra parte, la GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de infecciones por SARM⁹⁷ aborda las recomendaciones para el tratamiento de la osteomielitis, situando al linezolid como una alternativa a la vancomicina y daptomicina iv, que puede ser administrado p.o, recomendando también con igual grado de evidencia otras alternativas como cotrimoxazol + rifampicina o clindamicina.

El primer caso de nuestro estudio, en el que no se llegó a aislar ningún microorganismo, estuvo siete días en tratamiento con linezolid, y fue dado de alta con curación clínica sin presentar ninguna sospecha de reacción adversa al mismo. El segundo de los casos estuvo más de sesenta días en tratamiento con linezolid, y fue dado de alta con éste. No se le realizaron hemogramas semanales ni durante el ingreso ni posteriormente, y las sospechas de reacciones adversas detectadas durante el ingreso fueron candidiasis oral y vaginal, que mejoraron con el tratamiento apropiado sin necesidad de suspender el tratamiento con linezolid. En opinión del doctorando en los dos casos hubiera sido posible el tratamiento previo con un antibiótico glucopeptídico, si bien en el segundo caso, dada la duración del tratamiento, se podría justificar la utilización de linezolid por la ventaja de ser utilizado p.o, especialmente en tratamientos prolongados, evitando los riesgos de mantener una vía intravenosa, aunque también existen otras alternativas

terapéuticas que pueden ser utilizadas vo con el mismo grado de recomendación basado en la evidencia.

6.3.3 SEPSIS

No se han encontrado publicaciones específicas acerca de sepsis y tratamiento con linezolid. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos cuatro casos de sepsis (4,8%). Los cuatro pacientes presentaban una función renal deteriorada, con valores de creatinina sérica por encima de 2 mg/dl, que justificarían el inicio empírico del tratamiento con linezolid antes que con vancomicina para tratar el posible proceso infeccioso. Por otro lado, los cuatro pacientes recibieron previamente antibioticoterapia de amplio espectro, y dos de ellos, además, antibióticos específicos para SARM, como rifampicina y cotrimoxazol. Se aislaron cocos Gram + en tres de los cuatro pacientes, y todos ellos eran sensibles a vancomicina, aunque con CMI igual o superior a 2. En los otros estudios de utilización también se han detectado casos de sepsis tratados con linezolid: un 9,37% en el estudio de Sempere Serrano et al.⁷⁵, en el estudio de Morales Molina et al.⁶⁸ encuentran un 8,3% de pacientes con sepsis por microorganismos Gram + de foco no conocido y en el de Mc Nicholas et al.⁷⁷ en un 6% de los pacientes tratados con linezolid la indicación era sepsis neutropénica.

6.3.4 BACTERIEMIA

Existen un mayor número de publicaciones en torno a la bacteriemia. La última revisión realizada en 2014¹³⁹ sugiere que vancomicina y daptomicina son los fármacos de elección utilizados en primera línea para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, aunque sería necesario llevar a cabo estudios bien diseñados para clarificar el tratamiento óptimo. La GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM⁹⁶ y la guía de tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹ española indican, para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, un glucopéptido o daptomicina. Si la evolución clínica es favorable y los hemocultivos se negativizan, a partir del 5º-7º día de administración iv del antibiótico, el tratamiento puede completarse p.o con linezolid o bien con cotrimoxazol + Rifampicina; clindamicina; doxiciclina o ácido fusídico⁵¹. Destaca en nuestro estudio un único paciente al que se prescribe linezolid para tratar una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Se trata de un varón joven con enfermedad renal crónica y

diabético al que se le pauta de inicio y de manera empírica el linezolid tras aislar el microorganismo en sangre, sin embargo el resultado del cultivo revela que el microorganismo es resistente al linezolid, con una CMI de 5, por lo que se suspende el tratamiento tras un solo día y se decide pautar vancomicina. La creatinina sérica en este paciente era de 5,5 mg/dl y la CMI para vancomicina de 2 µg/mL.

6.3.5 MENINGITIS POSTQUIRÚRGICA

La evidencia científica que hemos encontrado acerca del tratamiento de la meningitis postquirúrgica con linezolid proviene de estudios descriptivos de series de casos^{140,141} realizados sobre un pequeño número de pacientes. Los resultados obtenidos revelan que el linezolid parece una alternativa terapéutica efectiva en estos casos, pero no permiten extraer conclusiones acerca de la terapia más efectiva. En un estudio observacional¹⁴² en el que se incluyeron 17 pacientes con meningitis por SARM, 8 fueron tratados con vancomicina y 9 con linezolid, los autores sugieren que el linezolid parece superior a la vancomicina, especialmente cuando la CMI para la vancomicina es de 2 µg/mL, pero los propios autores señalan que sería necesario realizar estudios con un mayor tamaño muestral para poder extraer conclusiones sólidas. Por otra parte, la GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM⁹⁶ recomienda vancomicina iv durante dos semanas para el tratamiento de las infecciones del SNC. Algunos expertos recomiendan añadir al tratamiento rifampicina.⁹⁶ Entre las alternativas terapéuticas a los glucopéptidos propuestas por esta guía se encuentran el linezolid iv ó vo y el cotrimoxazol. En nuestro estudio existe un caso de meningitis postquirúrgica en un paciente con una válvula de derivación ventrículo peritoneal en el que se aísla SARM. El paciente es tratado previamente con vancomicina, cefepime y rifampicina. En este caso el tratamiento con linezolid fue efectivo tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico.

6.3.6 CEREBRITIS

Para el tratamiento de la cerebritis se ha encontrado una publicación de un caso de sepsis por SARM adquirida en la comunidad¹⁴³, con endocarditis y cerebritis, que es tratado inicialmente con vancomicina y amikacina, y tras añadir linezolid al tratamiento el paciente evoluciona favorablemente. El caso de nuestro estudio es un paciente con cerebritis y posible absceso cerebral en el que se aísla *Streptococcus intermedius*. Es

tratado inicialmente con ceftriaxona y cloxacilina y después con linezolid. La función renal del paciente se encuentra muy deteriorada en ese momento, por lo que se justifica la no utilización de vancomicina previa. Tras cinco días de tratamiento se decide cambiar por daptomicina ante la sospecha de una interacción farmacológica entre linezolid y fármacos simpaticomiméticos (noradrenalina, dopamina, isoprenalina, etc.), cuya asociación podría dar lugar a una potenciación del efecto hipertensivo, por lo que no fue posible valorar la efectividad en este paciente.

6.3.7 ABSCESO CEREBRAL

En el caso del absceso cerebral, la evidencia científica existente proviene de estudios descriptivos de casos aislados^{144–146}. En la mayoría de estos estudios, el linezolid es utilizado como segunda línea de tratamiento, tras fracaso previo a vancomicina. El linezolid se plantea como una alternativa eficaz en todos estos casos, atribuyéndosele una mejor penetración en el SNC que a la vancomicina. Ninguno de los dos casos de nuestro estudio es tratado con vancomicina de manera previa, sin aparente justificación, y en ninguno de ellos se llega a aislar el agente etiológico.

6.3.8 ABSCESO PULMONAR

En torno al absceso pulmonar existen estudios descriptivos de casos aislados en los que, tras el tratamiento con linezolid sólo o en combinación con otros antibióticos, se logra la resolución del proceso infeccioso^{147–149}. Los dos pacientes de nuestro estudio reciben linezolid como tratamiento empírico, de rescate, tras tratamiento previo con levofloxacino y ceftriaxona en un caso y con meropenem en el otro. En ambos casos existe sospecha de absceso pulmonar, y ninguno de los dos pacientes es tratado de manera previa con vancomicina pese a presentar una buena función renal. Además en ninguno de los dos casos se llegaron a aislar cocos gram positivos.

6.3.9 INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Hasta la fecha no existe una evidencia clara a favor del empleo de linezolid para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU). Existen estudios realizados “in vitro” que revelan que el linezolid podría ser una alternativa eficaz en este tipo de infecciones^{150–152}, por lo que debería ser evaluado mediante la realización de ensayos

clínicos. Un ensayo en fase II realizado por Wagenlehner et al.¹⁵³ mostró que la actividad bactericida de linezolid y ciprofloxacino eran comparables frente a cepas sensibles, y además linezolid presentaba la misma actividad bactericida frente a microorganismos resistentes a ciprofloxacino, por lo que debería ser evaluado mediante ensayos clínicos adecuados para el tratamiento de ITU complicadas. En el paciente de nuestro estudio se inicia el tratamiento con linezolid de manera dirigida y en primera línea de tratamiento, tras aislar *Enterococcus faecium* en orina. No se utiliza vancomicina previamente, pese a que la función renal del paciente es buena y la CMI para la vancomicina es de 0,5. El paciente es dado de alta con linezolid vía oral. Ante la escasa evidencia científica acerca del empleo del linezolid en este tipo de infecciones, en opinión de este investigador hubiera sido adecuado el tratamiento empírico inicial con vancomicina.

6.3.10 PANCREATITIS

No se han encontrado estudios acerca de la eficacia del tratamiento con linezolid en casos de pancreatitis. En un estudio retrospectivo realizado en pacientes sometidos a cirugía hepatobiliar por pancreatitis grave aguda los patógenos aislados con más frecuencia (70,4%) fueron bacterias gram negativas. Las bacterias gram positivas se aislaron en un 23,9%, siendo *Enterococcus faecium* la más frecuente, con bajas tasas de resistencia a vancomicina y linezolid. Los *Staphylococcus* fueron sensibles a vancomicina y linezolid¹⁵⁴. En otro estudio realizado sobre seis pacientes con pancreatitis aguda grave en los que se confirmó el aislamiento de *Enterococcus* resistente a vancomicina se observó que las alteraciones en la resistencia a fármacos y la virulencia del *Enterococcus* durante el curso de la enfermedad podía causar lesiones inflamatorias en el epitelio entérico causantes de enteritis y también diseminación extraentérica¹⁵⁵. En base a estos estudios, el tratamiento con linezolid en casos de pancreatitis podría ser adecuado siempre que exista sospecha fundada o confirmación de infección por *Staphylococcus* o *Enterococcus* resistentes a vancomicina. En el caso de nuestro estudio se pauta linezolid como tratamiento de inicio, de manera empírica y en combinación con meropenem, en un paciente con pancreatitis postquirúrgica en el que se aísla *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina (CMI≤1). El paciente presenta una mala función renal, lo que podría justificar el empleo de linezolid en vez de

vancomicina como tratamiento de inicio. Se logra la curación clínica y negativización del cultivo tras el tratamiento.

6.3.11 PROFILAXIS

En nuestro estudio se utilizó linezolid como tratamiento profiláctico en dos casos. En el primero de ellos para prevenir infecciones del sistema nervioso central en un paciente que había estado en tratamiento con linezolid por una meningitis postquirúrgica y se iba a someter a una cirugía de recambio de una válvula de derivación ventrículo peritoneal. El Manual de Profilaxis Antibiótica en Cirugía realizado por la Comisión de Infección hospitalaria, Profilaxis y Política Antibiótica de nuestro hospital⁹⁹ recomienda como primera opción de tratamiento profiláctico en neurocirugía, siempre que cumpla criterios de profilaxis (cirugía con implantes, inmunodeprimidos y/o mayores de 65 años y/o con factores de riesgo) 2g de cefazolina iv administrados en dosis única treinta minutos antes de la intervención. Si existe alergia a los betalactámicos, se recomienda sustituir por vancomicina 1g administrada en perfusión iv durante cuarenta minutos previos a la intervención. Aunque se han encontrado estudios acerca de la utilización de linezolid como tratamiento profiláctico en infecciones de material protésico mediante la utilización de dispositivos recubiertos con linezolid¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ o mediante la administración de linezolid vía oral^{159,160}, en cirugía cardiorrástica¹⁶¹, en infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con ventilación mecánica¹⁶² y en infecciones por catéter¹⁶³, tan sólo se ha encontrado un estudio en el que se evaluaba la penetración del linezolid en el fluido cerebroespinal y su disposición¹⁶⁴ en catorce pacientes neuroquirúrgicos a los que se les administraban 600 mg de linezolid dos veces al día en perfusión iv de una hora, bien como tratamiento profiláctico (n=12), bien para el tratamiento de infecciones del SNC causadas por cocos Gram + (n=2). Tanto las concentraciones séricas como las obtenidas en el fluido cerebroespinal (66% de las concentraciones plasmáticas) estuvieron por encima del punto de corte establecido para la CMI, de 4 µg/mL, en los patógenos sensibles a linezolid, durante todo el intervalo de dosificación en la mayoría de pacientes. Estos resultados sugieren que el linezolid podría ser una opción adecuada para el tratamiento o profilaxis de infecciones postquirúrgicas del SNC, en las que los patógenos más frecuentes son los cocos gram positivos, principalmente *Staphylococcus*. Sin embargo, la amplia variabilidad observada en las concentraciones séricas, en el fluido cerebroespinal y en los

parámetros farmacocinéticos obtenidos en los pacientes de este estudio indican que las dosis se deberían ajustar en cada paciente, al objeto de optimizar la terapia de acuerdo a los parámetros PK/PD deseables ($T > CMI \geq 80\%$ ó $AUC/CMI > 100$)^{164,165}. Creemos que tanto cefazolina como vancomicina hubieran sido mejores opciones profilácticas, de acuerdo a lo recomendado en el Manual de Profilaxis Antibiótica en Cirugía aprobado en el HCDGU⁹⁹.

El otro caso de tratamiento profiláctico fue en un paciente que iba a someterse a una cirugía plástica de injerto de piel después de haber sido tratado de una celulitis y fascitis necrotizante mediante múltiples desbridamientos quirúrgicos, sesiones en cámara hiperbárica y tratamiento antibiótico con metronidazol, antibióticos carbapenémicos y levofloxacin. Se ha encontrado un estudio que señala los problemas relacionados con las complicaciones infecciosas en cirugías de reconstrucción debido a la emergencia de patógenos multirresistentes (*Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* fundamentalmente) en la última década. En este estudio se utilizó linezolid después de la cirugía para prevenir la aparición de complicaciones infecciosas con una alta efectividad¹⁶⁶. El paciente de nuestro estudio no había sido pretratado con linezolid ni con vancomicina, en cultivos previos no se llegó a aislar ningún coco gram positivo multirresistente y presentaba una buena función renal, por lo que la utilización de amoxicilina-clavulánico o, en caso de alergia a betalactámicos, vancomicina, hubiera sido una opción más adecuada, conforme a lo recomendado en el Manual de Profilaxis Antibiótica en Cirugía, aprobado en el HCDGU⁹⁹.

6.3.12 INFECCIONES NO LOCALIZADAS

Encontramos en nuestro estudio dos casos de utilización de linezolid en infecciones no localizadas. El primero ellos es un paciente oncológico con una fiebre de foco no conocido y buena función renal, en el que se inicia tratamiento empírico con tigeciclina y meropenem. Después de siete días se suspende la tigeciclina y se pauta vancomicina, al tiempo que se realiza un hemocultivo y un cultivo de catéter. Tras dos días de tratamiento con vancomicina, ésta se cambia por linezolid de manera empírica. Sin embargo, cuatro días más tarde se aísla *Staphylococcus simulans* en el hemocultivo, así como en un cultivo del catéter, y tras conocer los resultados del antibiograma, con una CMI para vancomicina de 2, se decide cambiar de nuevo el tratamiento por vancomicina. Finalmente el paciente es dado de alta por mejoría y estabilización.

Aunque inicialmente la fiebre del paciente no tenía un foco claro al comenzar el tratamiento, finalmente el juicio clínico para la indicación de la vancomicina es sepsis por catéter con bacteriemia por *Staphylococcus simulans*. La intención inicial de tratar es con vancomicina, pero al no mejorar en las primeras 48h el cuadro se decide cambiar a linezolid; sin embargo, tras los resultados del cultivo se desescala de nuevo el tratamiento a vancomicina. En pacientes oncológicos se han encontrado algunos estudios en los que se evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con linezolid en pacientes con neutropenia febril. El primero de ellos es un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en el que se concluye que el linezolid parece una opción tan segura y eficaz como la vancomicina¹⁶⁷. El otro es un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto y no controlado; en él se concluye que el linezolid es una opción segura y efectiva, aunque sería necesario realizar más ensayos clínicos controlados para incrementar la evidencia del uso de linezolid en este grupo de pacientes¹⁶⁸.

El otro caso de infección no localizada es un paciente postquirúrgico, que había sido sometido a una laringectomía total y profilaxis con amoxicilina-clavulánico. En el postoperatorio el paciente presenta una infección nosocomial de foco desconocido que no mejora tras tratamiento con antibioticoterapia de amplio espectro mediante piperacilina-tazobactam. Se tiene la sospecha de que la infección puede ser debida a SARM, aunque sólo se realiza un urocultivo en el que no se llega a aislar ningún microorganismo. En el momento de iniciar el tratamiento el paciente presenta una función renal muy deteriorada, que justificaría el empleo de linezolid antes que vancomicina.

6.3.13 INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las indicaciones no recogidas en ficha técnica más frecuentes en las que utilizó linezolid fueron las infecciones respiratorias y las IPPB. Hubo 16 casos de infección respiratoria no documentada como neumonía en la historia clínica del paciente y que fueron tratadas con linezolid. La indicación más frecuente fue la reagudización de EPOC (37,5%; n=6) seguida de la infección de vías respiratorias bajas en paciente con neoplasia maligna de pulmón (12,5%; n=2) e infección respiratoria por SARM (12,5%; n=2); el resto fueron casos aislados de fiebre y leucocitosis en un paciente con traumatismo craneoencefálico grave (n=1), infección de vías respiratorias bajas en

paciente con síndrome coronario agudo sin elevación ST (n=1), infección de vías respiratorias bajas por sospecha de broncoaspiración (n=1), aspergilosis pulmonar invasiva (n=1), bronquitis aguda secundaria a infección de vías respiratorias bajas (n=1) y sepsis de probable origen respiratorio (n=1). De éstas, el 81,25% fueron tratamientos de rescate, tras antibióticoterapia de amplio espectro que cubría cocos gram positivos. Sin embargo, tan sólo en dos casos se utilizaron previamente al linezolid antibióticos específicos para SARM, y en ninguno de los casos se utilizaron previamente antibióticos glucopeptídicos como vancomicina o teicoplanina. En el 87,5% (n=14) de los casos el tratamiento se inició de manera empírica, a pesar de que en un 81,25% (n=13) de pacientes se realizó algún tipo de cultivo (76,9% procedente de muestras de origen respiratorio como esputo, aspirado bronquial, secreción nasofaríngea o fosas nasales). Tan sólo en 5/16 pacientes se aislaron cocos gram positivos, y de éstos, tres procedían de muestras de origen respiratorio: un *Staphylococcus aureus* (CMI para vancomicina de 2µg/mL) y dos SARM (CMI para vancomicina \leq 1µg/mL). Los otros cocos Gram + fueron *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus aureus*, ambos aislados en el hemocultivo de sendos pacientes. De los 16 pacientes, 8 presentaban una función renal deteriorada al inicio del tratamiento con linezolid que podría justificar su utilización empírica antes que los glucopéptidos, pero los 8 restantes tenían una buena función renal.

Por otra parte, las guías para el manejo de las infecciones del tracto respiratorio inferior en el adulto, publicadas en el año 2011 por la sociedad europea de neumología y la sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas⁹³, no contemplan el linezolid como alternativa terapéutica en caso de reagudización de EPOC. La guía de tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹ establece un esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de SARM, en base al cual estaría justificada la utilización de linezolid antes que vancomicina en algunos casos de infecciones respiratorias graves con sospecha de SARM, tal y como analizaremos mas adelante en el apartado de adecuación a GPC de las infecciones respiratorias.

6.3.14 IPPB

En el caso de las IPPB encontramos diez pacientes en los que se utilizó linezolid sin que existiera confirmación microbiológica de infección por coco gram positivo sensible al mismo, a pesar de que en 9/10 casos se había realizado algún tipo de cultivo. En las IPPB el diagnóstico microbiológico debe complementar al diagnóstico clínico, sin embargo es importante señalar las dificultades que existen en la práctica clínica para aislar el agente etiológico en algunas ocasiones. En el caso de algunas infecciones, como la celulitis, el rendimiento diagnóstico del cultivo de la muestra obtenida mediante PAAF es muy bajo (en torno a un 20%)^{52,169}. De los diez casos mencionados, la mitad eran celulitis en las que no se realizó la técnica de PAAF, aunque si se realizaron HC, resultando positivo sólo en un caso en el que se aisló una bacteria gram negativa: *Pseudomonas aeruginosa*. Los cinco casos restantes de IPPB fueron un caso de miositis en la que tampoco se llevo a cabo ninguna técnica de diagnóstico microbiológico, una fascitis necrotizante secundaria a un absceso perianal en la que se aisló *Candida albicans* en la herida y en el hemocultivo, un absceso en un paciente portador de una sonda PEG (Gastrostomía endoscópica percutánea) en el que se asilaron *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en la herida, una úlcera en el dedo del pie en un paciente diabético en la que no se llegó a aislar ningún microorganismo en la herida, y por último una sospecha de infección de herida quirúrgica en un paciente sometido a una resección intestinal en sigma con colostomía y apendicetomía profiláctica tras una perforación intestinal, en el que tampoco se llegó a realizar ningún tipo de cultivo.

En opinión del doctorando la ficha técnica, a pesar de ser abierta en cuanto al tipo de coco gram positivo causante de la infección, es muy restrictiva en cuanto a la necesidad de confirmación microbiológica del agente causal, especialmente en el caso de las IPPB, pues entra en conflicto con las dificultades que existen, especialmente en las infecciones más profundas, como celulitis, fascitis y miositis, para aislar el agente etiológico y la necesidad de tratar al paciente lo antes posible de manera empírica. Por otro lado, las GPC para las IPPB recomiendan el empleo de linezolid como primera opción terapéutica, incluso antes que la vancomicina, en el caso de celulitis y piomiositis no necrotizantes cuando existan factores de riesgo de colonización por SARM o infecciones graves, por lo que el 100% de los casos que no se adecuaron a la ficha

técnica sí se adecuaron, en cambio, a lo establecido en las GPC, tal y como analizaremos en el siguiente apartado de la discusión, por lo que la indicación empírica inicial del tratamiento con linezolid estaría justificada.

Las indicaciones de uso de linezolid aprobadas inicialmente en el año 2001 en la ficha técnica del fármaco fueron las siguientes: tratamiento de la neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram positivas. Sin embargo, estas indicaciones fueron restringidas posteriormente por parte de la AEMPS a través de una nota informativa emitida en el año 2007¹⁷⁰. Dicha nota surgió a raíz de los resultados de un ensayo clínico abierto y aleatorizado en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina/dicloxacilina/oxacilina en 726 pacientes con infección relacionada con catéter intravascular¹⁷¹. Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid respecto a los que recibieron el antibiótico comparador, que se relacionó con el tipo de microorganismo causante de la infección: los pacientes con infección exclusivamente por Gram + no mostraron diferencias en la mortalidad respecto al tipo de antibiótico utilizado, sin embargo la mortalidad se incrementó en aquellos pacientes tratados con linezolid con infección por Gram -, con infecciones mixtas (Gram + y Gram -) o aquellos en los que no tenían infección basal. Es por esto que en el caso de las IPPB se restringió la indicación sólo a aquellos casos en los que las pruebas microbiológicas mostraran que la infección estaba producida por bacterias gram positivas sensibles a linezolid, y en caso de que se sospeche o se tenga la certeza de coinfección por microorganismos Gram - sólo si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En el caso de la neumonía añadieron a la indicación la necesidad de administrar tratamiento específico frente a Gram - si se sospecha coinfección por los mismos.

Así mismo, encontramos en nuestro estudio cinco casos de IPPB en los que, a pesar de existir confirmación microbiológica de infección por un coco gram positivo, existe también sospecha o incluso confirmación microbiológica de coinfección por microorganismos Gram -, y no se utilizan antes otras alternativas como antibióticos glucopeptídicos o cotrimoxazol, tal y como establece la ficha técnica. En dos de los cinco casos en los que existe confirmación microbiológica se podría justificar la utilización de linezolid antes que vancomicina debido al aislamiento de SARM con una

CMI para vancomicina de 2 y la presencia de enfermedad renal crónica en estos pacientes. En los tres casos restantes, los microorganismos aislados en la herida fueron *Staphylococcus aureus* meticilin sensible, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* respectivamente, todos ellos con una CMI para Vancomicina de 0,5, por lo que hubiera sido posible el empleo de un antibiótico glucopeptídico o cotrimoxazol antes que linezolid, a pesar de que en dos de estos pacientes la función renal estaba deteriorada al inicio del tratamiento con linezolid, lo que podría justificar que no se empleara antes un antibiótico glucopeptídico.

De los 15 pacientes con IPPB señalados en nuestro estudio en los que se utiliza linezolid fuera de ficha técnica se pudo valorar la efectividad clínica en diez casos, de los cuales se produjo la curación en 8 de ellos y la no curación, con resultado de éxitus, en dos casos, los cuales presentaban coinfección por *Pseudomonas aeruginosa*. En los cinco pacientes restantes no se pudo valorar la efectividad clínica por diferentes causas: por desescalada del tratamiento (n=2), por suspensión del tratamiento por sospecha de una RAM (n=2) y por suspensión del tratamiento en un caso de resistencia a linezolid.

Sería interesante realizar algún ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, sobre un número adecuado de pacientes, con diferentes IPPB, que permitiera corroborar los resultados obtenidos en el ensayo clínico abierto realizado en pacientes con infección por catéter intravascular y que dio lugar a las restricciones señaladas en la ficha técnica, pues dichas restricciones no se cumplen en muchos casos de IPPB en la práctica clínica debido a la dificultad de aislar el agente etiológico en la mayoría de ocasiones.

Por tanto, vemos que para la mayoría de indicaciones fuera de ficha técnica en las que se utilizó linezolid en nuestro estudio existía evidencia científica que justificaba su empleo, en ocasiones esta evidencia se limita a estudios descriptivos de series de casos o casos aislados, pero otras veces la evidencia es mayor, e incluso se encuentra recogida en GPC. Sin embargo, en muchas ocasiones también hubiera sido adecuado el empleo de otras alternativas terapéuticas antes que linezolid, como antibióticos glucopeptídicos, cotrimoxazol o daptomicina, hasta en un 36,4% de los casos (n=20).

Al analizar las diferentes variables que pueden afectar a la adecuación o no a la ficha técnica del fármaco observamos que entre los pacientes con edad ≤ 75 años es más

frecuente la falta de adecuación a la ficha técnica. Al analizar los datos se observa que una de las razones que podría contribuir a estos resultados es una mayor frecuencia de infecciones respiratorias no diagnosticadas como neumonía en este grupo de pacientes.

Por otro lado, el tipo de infección también influye en una mayor o menor adecuación a ficha técnica, pues en las IPPB, debido a la mayor restricción de la ficha técnica ya comentada, la falta de adecuación es mucho más frecuente que en el resto de infecciones.

Aparte de la indicación, hubo otras causas de no adecuación a ficha técnica, aunque mucho menos frecuentes. En primer lugar la no realización de hemogramas semanales, pues en un 17,9% de casos (n=15) no se realizaron. En la mayoría de estos casos, además, se utilizó linezolid para alguna indicación no contemplada en ficha técnica. Tan sólo hubo tres casos en los que el único motivo de no adecuación fue la no realización de hemogramas semanales. Sin embargo, creemos que es importante mejorar este aspecto, dado que existe evidencia científica suficiente acerca de las reacciones adversas hematológicas del linezolid, especialmente cuando se utiliza durante periodos de tiempo prolongados^{5,172,173}.

Precisamente 5 de los 6 pacientes en los que se utilizó el linezolid durante un periodo de tiempo superior a 28 días pertenecen a este grupo de pacientes a los que no se les realizaron hemogramas semanales, dos de ellos presentaban infección de prótesis, otro una osteomielitis, el cuarto era un paciente con infección de herida quirúrgica y, por último un caso de absceso cerebral. Tan sólo en uno de estos cinco pacientes se identificó trombocitopenia como sospecha de reacción adversa, pero podría existir una infranotificación debido a la ausencia de hemogramas semanales.

A pesar de no realizar hemogramas semanales en estos 15 pacientes, en cuatro de ellos se identificó plaquetopenia como sospecha de reacción adversa a linezolid, si bien en ninguno de estos casos se suspendió el tratamiento por este motivo. Sólo en un paciente de los quince se suspendió el tratamiento con motivo de una sospecha de reacción adversa por candidiasis y neuropatía tras noventa y dos días de tratamiento, se trataba de un paciente neurológico con un absceso cerebral. Los quince pacientes fueron dados de alta por mejoría o curación.

Si comparamos los resultados de adecuación a ficha técnica con los obtenidos en otros estudios similares, vemos que el estudio al que más se asemejan nuestros resultados es el de Fuentes de Frutos et al.⁷³, realizado en 2009-2010, en el que se obtienen un 85,71% de casos de indicaciones no autorizadas en España, incluso superior al de nuestro estudio. En el estudio de Morales-Molina et al.⁶⁸ el porcentaje de uso para indicaciones autorizadas en España, 62,5%, supera al de no adecuación, 37,5%, sin embargo este estudio se realizó al poco de la comercialización del fármaco, entre Enero 2002-Marzo 2003, cuando todavía no se habían restringido las indicaciones iniciales de linezolid para IPPB. En el estudio de Rivas et al.⁷⁰, realizado en el año 2008, tras la notificación de dichas restricciones por la AEMPS, se obtienen un 40% de indicaciones no autorizadas en España, la mitad de las cuales corresponden a IPPB tratadas de forma empírica.

En cuanto al tipo de indicaciones no autorizadas en España para las que se utiliza el linezolid en los diferentes estudios, coinciden prácticamente en todos ellos, incluido el nuestro. Algunas de las recogidas en otros estudios se reflejan a continuación: sepsis, infección urinaria, osteomielitis, infección abdominal, bacteriemia por catéter, infección quirúrgica, infección del SNC, síndrome febril, meningitis, peritonitis, IPPB tratadas de forma empírica, infecciones de prótesis, peritonitis bacteriana, endocarditis, abscesos e infecciones no localizadas.

Al evaluar la adecuación a ficha técnica en el resto de estudios se considera como único motivo de no adecuación la indicación terapéutica, por lo que no es posible comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la duración del tratamiento y la realización de hemogramas semanales.

6.4 ADECUACIÓN A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En todos los pacientes en los que la utilización de linezolid se adecuaba a las indicaciones recogidas en su ficha técnica, también se adecuó a las recomendaciones recogidas en las diferentes GPC para neumonía e IPPB.

Al evaluar la adecuación a las GPC en aquellos pacientes en los que el uso de linezolid no se adecuó a la FT se observa que en un 71,2% (n=42) de los casos, a pesar de no adecuarse la utilización de linezolid a la ficha técnica, si lo hacia a las GPC. Todos estos casos se discuten a continuación.

6.4.1 NEUMONÍA

Todos los casos de neumonía (n=23) se adecuaron a las recomendaciones de las GPC en cuanto a la indicación de uso de linezolid. La mayoría de neumonías fueron de origen nosocomial (78,3%).

Las GPC para el tratamiento de la NN⁴² recomiendan iniciar el tratamiento antibiótico empírico lo antes posible, y aumentar la cobertura antibiótica cuando el paciente no responda al tratamiento empírico inicial. Los factores a tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico empírico más adecuado, en función de la etiología de los patógenos más probables, según la mayoría de GPC son, en primer lugar, si la neumonía es de inicio precoz o tardío, y en segundo lugar la presencia o no de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por gérmenes multirresistentes. En nuestro estudio todos los pacientes con diagnóstico de neumonía nosocomial, excepto uno, presentaban uno o más factores de riesgo para infecciones por patógenos multirresistentes. El factor de riesgo más frecuente resulto ser la antibioticoterapia durante los últimos 90 días (n=14), seguido de la corticoterapia durante el mes previo (n=8), diabetes (n=8), enfermedad renal crónica (n=6) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=5). En estas circunstancias el tratamiento recomendado por la mayoría de GPC consiste en la asociación de una cefalosporina antipseudomonas, como ceftazidima o cefepima, o un carbapenem (imipenem o meropenem) o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa (piperacilina-tazobactam) con una fluorquinolona antipseudomonas, como ciprofloxacino o levofloxacino, o un aminoglucosido. Si además existe sospecha de SARM se añadirá al tratamiento linezolid o vancomicina.

No se han considerado como motivos de no adecuación a las GPC, ni la ausencia de aislamiento de SARM en muestras de origen respiratorio, ni la no realización de cultivos de origen respiratorio, pues ambos son muy discutibles y difíciles de evaluar en el contexto de este estudio. En primer lugar debido a las dificultades que existen para el aislamiento del agente causal en muchas ocasiones y en segundo lugar por las

dificultades que existen para la correcta obtención de muestras respiratorias en pacientes ancianos y con comorbilidades, como son la mayoría de pacientes con diagnóstico de neumonía de nuestro estudio. Además, las GPC recomiendan iniciar el tratamiento antibiótico empírico lo antes posible, y aumentar la cobertura antibiótica cuando el paciente no responda al tratamiento inicial, con independencia de los resultados de los cultivos.

Tampoco se ha considerado como motivo de no adecuación a GPC la no realización del desescalonamiento terapéutico, pues las GPC⁴² recomiendan con igual grado de evidencia linezolid o vancomicina ante la sospecha de SARM y en una gran mayoría de pacientes no se ha podido valorar la terapia de desescalonamiento al no llegar a aislar el agente etiológico.

Se realizó cultivo de muestras de origen respiratorio en un 61% (n=11) de los casos de NN (n=18), aislándose cocos Gram + en un 27% de los pacientes: SARM (n=2) y *Staphylococcus haemolyticus* (n=1). Uno de los pacientes en los que se aisló SARM presentaba enfermedad renal crónica y una CMI para vancomicina de 2 µg/mL, lo que justifica la utilización de linezolid antes que vancomicina. Sin embargo el otro paciente en el que se aisló SARM no presentaba enfermedad renal y la CMI para vancomicina era de 0,5 µg/mL, por lo que hubiera sido adecuado el desescalonamiento terapéutico.

También hubo cinco casos de neumonía adquirida en la comunidad, todas ellas con uno o más factores de riesgo para infección por gérmenes resistentes. La NAC por SARM es distinta a la NN causada por el mismo; puede infectar a individuos previamente sanos, y la clásica presentación clínica es una complicación de un proceso catarral o gripal previo. Se puede llegar a producir una neumonía grave bilateral necrotizante que puede estar relacionada con los factores de virulencia del estafilococo, como la leucocidina de Panton-Valentine, por lo que el tratamiento debe estar dirigido tanto a evitar la formación de toxinas como a la erradicación del microorganismo³⁰.

El mejor indicador de infección por SARM es el aislamiento del microorganismo en las muestras adecuadas, ya sea esputo o aspirado traqueal. Sin embargo, se estima que en la mayoría de los casos (60-90%) no se logra identificar el agente etiológico³⁷. Tan sólo en un 20-70% de los casos de NAC se logra el diagnóstico etiológico, y en pacientes ancianos este porcentaje es todavía menor (20-50%)³⁷. Los factores de riesgo para la

NAC por SARM incluyen enfermedad renal terminal, usuarios de drogas de abuso por vía parenteral, gripe previa o antibioticoterapia previa (especialmente con fluoroquinolonas). A pesar de que las infecciones por SARM son minoritarias, debido al elevado riesgo de mortalidad como consecuencia del uso de un tratamiento antibacteriano inadecuado, en aquellos lugares o circunstancias en los que la sospecha de infección por SARM sea elevada o constituya un problema, se recomienda el empleo de antibioticoterapia adecuada de manera empírica. Las GPC recomiendan linezolid o vancomicina con el mismo grado de evidencia²³. En el HCDGU el porcentaje de SARM con respecto al total de aislamientos de *Staphylococcus aureus* el año previo a la recogida de datos de este estudio fue de un 35%, ascendiendo a un 47% durante el año en el que se recogieron los datos, por lo que la utilización de antibioticoterapia empírica frente a SARM estaría justificada en pacientes con factores de riesgo.

En tres de los cinco casos de NAC de nuestro estudio no se llegó a aislar ningún microorganismo. En dos de estos cinco casos no fue posible la realización de cultivos de muestras de origen respiratorio y en el caso restante se realizó un cultivo de secreción nasofaríngea en el que tampoco se aisló microorganismo alguno.

En los dos casos restantes de NAC se aislaron *Cándida albicans* y *Aspergillus* sp en el esputo de uno de los pacientes y SARM (CMI=2 µg/mL para vancomicina), *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en el esputo del otro, confirmándose también la presencia de SARM en las fosas nasales de ese mismo paciente. Ambos pacientes presentaban una buena función renal. El primero de estos pacientes recibió tratamiento previo con vancomicina. El otro paciente, en el que se aisló SARM, no recibió ningún tratamiento frente a SARM antes del linezolid. Algunas GPC, para CMI $\geq 1,5$ µg/mL recomiendan el empleo de linezolid independientemente de la función renal del paciente, al considerar que se necesitarían dosis muy elevadas, potencialmente nefrotóxicas, para alcanzar un cociente $AUC/CMI \geq 400$, que es considerado por muchos autores el parámetro pK/pD de efectividad para la vancomicina⁵¹. Otros autores consideran que en pacientes con una buena función renal y que no reciban otros fármacos nefrotóxicos se podría emplear vancomicina como tratamiento empírico inicial, con un correcto ajuste de la dosis y monitorización del tratamiento⁹⁷.

6.4.2 IPPB

En quince pacientes con diagnóstico de IPPB la indicación clínica de linezolid no se adecuaba a la ficha técnica: seis casos de celulitis, dos casos de infección de herida quirúrgica, tres úlceras, un absceso, una fascitis necrotizante, una miositis y una infección de miembro inferior sin afectación del tejido celular subcutáneo. En todos estos casos se sospechaba de coinfección por microorganismos Gram -, pero no se emplearon antes otras alternativas al linezolid para combatir cocos gram positivos. Sin embargo, en todos estos casos (100%) sí se adecuaba su uso a lo recomendado en las GPC.

En el caso de la celulitis y miositis no necrotizante y de las infecciones de herida quirúrgica, la guía de consenso para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos de la SEQ, SEMI y AEC⁵², recomienda como tratamiento de primera elección, en el caso de infecciones graves, a menos que la historia clínica sugiera infección por un microorganismo diferente del estreptococo o *S.aureus*, el linezolid, debido a la superioridad clínica y microbiológica frente a la vancomicina obtenida en dos estudios prospectivos y aleatorizados sobre IPPB producidas por SARM. Por tanto, los nueve casos de celulitis (n=6), miositis (n=1) e infección de herida quirúrgica (n=2) se adecuaron a lo establecido en esta GPC en cuanto a la indicación empírica inicial para el tratamiento con linezolid.

En el caso de la celulitis el cultivo del aspirado del borde de la lesión o de una biopsia de la zona de celulitis permite recuperar el agente etiológico en un 20% de los casos, y los hemocultivos son positivos en menos del 5%^{52,53}, por lo que el estudio microbiológico no se recomienda de forma sistemática, motivo por el cual no se ha considerado como causa de no adecuación a las GPC la ausencia de cultivos.

En la infección de herida quirúrgica encontramos alguna discrepancia, pues en algunas guías indican que el diagnóstico debe estar basado en las manifestaciones clínicas, en la exploración de la herida y en la PAAF, mientras que otras GPC establecen algoritmos diagnósticos basados en manifestaciones clínicas y exploraciones de la herida fundamentalmente. Por ello en este caso tampoco se ha considerado como motivo de no adecuación a GPC la ausencia de cultivos.

De manera paradójica, en el caso de la celulitis y fascitis necrotizantes, la guía de consenso para el tratamiento de las IPPB⁵², recomienda como antibioticoterapia de primera línea, en caso de que exista sospecha de infección por SARM, linezolid o un glucopéptido de manera indistinta, además de antibioticoterapia de amplio espectro, debido a la naturaleza polimicrobiana de este tipo de infecciones. En el caso que nos ocupa de fascitis necrotizante, dada la función renal del paciente (Urea: 77; Creatinina: 1,16 mg/dl) y que sólo se aísla *Candida albicans* en la herida, creemos que hubiera sido posible intentar el tratamiento previo con vancomicina antes de utilizar linezolid, aunque la indicación clínica empírica inicial se adecúa a lo establecido en la GPC.

De los tres casos de úlceras, dos son úlceras en dedo del pie de pacientes diabéticos, y el tercero es una úlcera por decúbito. El tratamiento de las dos primeras no se recoge en las guías habituales de IPPB, pues dada su complejidad se abordan en guías aparte.

En el caso de las úlceras por presión de aparición en el hospital, la guía de consenso⁵² recomienda como tratamiento de primera línea la antibioticoterapia de amplio espectro y linezolid iv/vo o glucopéptico iv, siempre que exista sospecha de infección por SARM. En el caso de nuestro estudio el paciente es tratado con piperacilina-tazobactam y linezolid, lo que se adecúa a lo establecido en la guía. Por otro lado, el aislamiento de SARM en la herida (CMI para vancomicina de 2) y la presencia de enfermedad renal crónica en el paciente, justificarían el empleo de linezolid antes que un glucopéptico.

Las GPC para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del pie diabético elaboradas por la sociedad americana de enfermedades infecciosas⁹² recomiendan iniciar tratamiento empírico frente a SARM en aquellas infecciones de pie diabético en las que existan antecedentes de colonización por SARM en el último año, cuando la prevalencia de colonización por SARM sea al menos de un 50% en infecciones leves y de un 30% en infecciones moderadas y cuando la gravedad de la infección así lo requiera independientemente de la prevalencia de SARM. En base a los resultados de los estudios disponibles ninguno de los antibióticos o combinaciones recomendados podría considerarse superior a los otros, y dentro de los antibióticos recomendados para cubrir SARM se encuentran el linezolid, la vancomicina y la daptomicina. El tratamiento con linezolid se inició de manera empírica en los dos casos analizados. En cuanto a la adecuación a las GPC, sólo se adecuarían en caso de que la prevalencia de infección por SARM fuera superior a un 30% o a un 50% en función de la gravedad de

la infección, o en caso de infección grave, dado que en ninguno de los dos pacientes se recoge en la historia clínica antecedente de infección por SARM en el último año. En el HCDGU la prevalencia de infecciones por SARM desde el año 2011 hasta la fecha es superior al 33% (33-48%), por lo que la cobertura antibiótica empírica frente a SARM en infecciones moderadas estaría indicada. Por otra parte, no se empleó antes vancomicina en ninguno de los dos casos; en uno de ellos se podría justificar debido a la presencia de enfermedad renal crónica en el paciente, pero en el otro caso el paciente presentaba una buena función renal y hubiera sido posible emplear antes otras alternativas terapéuticas como la vancomicina. En los dos casos se realiza cultivo de la herida, pero sólo se llegan a aislar microorganismos en uno de los pacientes, en el que se aíslan *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina (CMI de 0,5 para vancomicina), *Pseudomonas aeruginosa* y *E.coli*, por lo que hubiera sido posible realizar la desescalada terapéutica en este caso.

En los casos de absceso e infección de miembro inferior sin afectación del tejido celular subcutáneo, los dos pacientes presentaban una buena función renal al inicio del tratamiento, en el primero de los casos se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en la herida, y en el segundo, a pesar de que no se realiza cultivo en el lugar de la infección, no se aísla ningún microorganismo ni en la orina ni en el hemocultivo. En los dos casos creemos que hubiera sido más racional el tratamiento previo con vancomicina ante la sospecha de SARM, no obstante en ambos casos la indicación clínica se adecua a las recomendaciones recogidas en las GPC.

La guía de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el diagnóstico y manejo de las IPPB⁵³ publicada en el año 2005 recomienda incluso preservar la vancomicina y el linezolid para los casos más graves de IPPB, que no hayan respondido antes a otras alternativas terapéuticas. Tan sólo se recomienda el empleo de linezolid como segunda línea de tratamiento en el caso de infecciones necrotizantes. Sin embargo, esta guía se publicó en el año 2005, recién comercializado el linezolid, cuando la experiencia de uso de este fármaco era aún pequeña. En una GPC posterior de la sociedad americana de enfermedades infecciosas en la que se aborda el tratamiento de infecciones por SARM⁹⁶, se recomienda el tratamiento empírico con vancomicina iv o linezolid oral o iv con el mismo grado de recomendación (A-I) en pacientes hospitalizados con IPPB complicadas y sospecha de SARM. Se consideran en esta guía

IPPB complicadas aquellas infecciones profundas de tejidos blandos, infecciones de heridas, traumáticas o quirúrgicas, abscesos mayores, celulitis, úlceras infectadas y quemaduras. También se abordan en esta guía unas recomendaciones para el manejo de la vancomicina, en cuanto a su dosificación y monitorización, dado que el éxito o fracaso del tratamiento está condicionado al correcto uso del fármaco. Estas recomendaciones están basadas en el consenso de tres sociedades científicas, la sociedad americana de farmacéuticos hospitalarios, la sociedad americana de enfermedades infecciosas y la sociedad de farmacéuticos de enfermedades infecciosas, y ponen de manifiesto que para microorganismos con una CMI para vancomicina ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ la respuesta clínica del paciente debería determinar el tratamiento o no con la misma, independientemente de la CMI, y sólo en el caso de CMI por encima de 2 $\mu\text{g/mL}$ se recomienda utilizar otras alternativas a la vancomicina, con un grado de recomendación y nivel de evidencia A-III.

En nuestro estudio se observa una infrautilización generalizada de la vancomicina, que se justifica en algunos casos debido a la presencia de insuficiencia renal en el paciente o al aislamiento de SARM con una CMI para la vancomicina superior a 2 $\mu\text{g/mL}$.

Encontramos que en todos los casos de IPPB, a pesar de que el tratamiento no se adecuaba a lo establecido en la ficha técnica sí lo hace a lo establecido en las GPC. Esto es debido a las modificaciones que se produjeron en las indicaciones de la ficha técnica, ya reseñadas en apartado de adecuación a la ficha técnica al hablar de las IPPB, y que fueron posteriores a la fecha de publicación de estas guías.

6.4.3 INFECCIONES RESPIRATORIAS

Encontramos dieciséis casos de infecciones respiratorias no diagnosticadas como neumonía y que, por tanto, se ha considerado que no se ajustaban a las indicaciones de la ficha técnica.

La indicación más frecuente fue la reagudización de EPOC (37,5%; n=6) seguida de la infección de vías respiratorias bajas en paciente con neoplasia maligna de pulmón (12,5%; n=2) e infección respiratoria por SARM (12,5%; n=2); el resto fueron casos aislados de fiebre y leucocitosis en un paciente con traumatismo craneoencefálico grave (n=1), infección de vías respiratorias bajas en paciente con síndrome coronario agudo sin elevación ST (n=1), infección de vías respiratorias bajas por sospecha de

broncoaspiración (n=1), aspergilosis pulmonar invasiva (n=1), bronquitis aguda secundaria a infección de vías respiratorias bajas (n=1) y sepsis de probable origen respiratorio (n=1).

Las guías para el manejo de las infecciones del tracto respiratorio inferior en el adulto, publicadas en el año 2011 por la sociedad europea de neumología y la sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas⁹³, abordan el manejo extra e intrahospitalario de las infecciones del tracto respiratorio inferior, la bronquitis aguda, la gripe, la neumonía adquirida en la comunidad, las exacerbaciones agudas de la EPOC y las exacerbaciones agudas de bronquiectasias. Si bien estas guías no abordan específicamente el tratamiento de las infecciones respiratorias por SARM.

El tratamiento antibiótico inicial recomendado en pacientes con diagnóstico de infección por reagudización o exacerbación de EPOC depende de si existe riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* o no, e incluye Amoxicilina-clavulánico o levofloxacino/moxifloxacino como alternativas en caso de que no haya riesgo de infección por *Pseudomonas*, o bien ciprofloxacino o levofloxacino y como alternativas ceftazidima o carbapenem o piperacilina-tazobactam, si existe riesgo de colonización por *Pseudomonas*. En ningún caso se contempla la adición de linezolid o un glucopéptido al tratamiento. Ante la falta de respuesta, la propia guía recomienda una reevaluación del caso para descartar causas no infecciosas y una cuidadosa reevaluación microbiológica para el correcto diagnóstico microbiológico, contemplando el cambio a antibióticos que cubran posibles cepas de *P.aeruginosa* o *S.pneumoniae* resistentes.

De los seis casos de reagudización de EPOC de nuestro estudio, se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en dos de ellos. Todos excepto uno recibieron de manera previa al linezolid alguno de los tratamientos recomendados en la guía en caso de pacientes con factores de riesgo para *P.aeruginosa*. En todos los pacientes excepto en uno el tratamiento se inicio de manera empírica, si bien es cierto que en tres casos se llevo a cabo la desescalada del tratamiento al comprobar que no se aislaba SARM en la muestra de origen respiratorio. Sólo se aislaron cocos Gram + en un caso, precisamente en el que se inicio el tratamiento de manera dirigida, y el microorganismo aislado fue *S.aureus* sensible a oxacilina, con una CMI de vancomicina de 2 µg/mL; sin embargo el paciente presentaba antecedentes de alergia a amoxicilina-clavulánico en la historia clínica, todo ello justificaría el empleo de linezolid en vez de oxacilina o un glucopéptido. En el resto

de casos de reagudización de EPOC, en opinión del doctorando la utilización de linezolid no se adecua a las recomendaciones de la GPC.

El resto de casos (n=10) son infecciones de vías respiratorias bajas con sospecha de colonización por SARM en pacientes que presentaban diferentes comorbilidades y uno o más factores de riesgo para infecciones por SARM de los recogidos en nuestro estudio. Se realizaron cultivos de muestras de origen respiratorio en un 60% de estos casos (n=6), aislándose cocos Gram + en el 20% de ellos (n=2). Teniendo en cuenta la prevalencia de SARM en nuestro centro (30-40%), estaría justificada la utilización de antibioticoterapia empírica frente al mismo en todos estos casos, de acuerdo a las recomendaciones de la guía de tratamiento de la infección por SARM⁵¹. Por otra parte, la prevalencia de SARM con CMI de vancomicina $\geq 2\mu\text{g/mL}$ en los pacientes de nuestro estudio fue superior a un 10% (57,1%), y en el HCDGU durante el año 2011 el 58,8% de los aislamientos de SARM presentaron una CMI de vancomicina $\geq 2\mu\text{g/mL}$, y durante el año de recogida de datos de este estudio este porcentaje fue de un 57%. En base a estos datos estaría justificado el empleo de linezolid como primera opción de tratamiento en pacientes con síndrome séptico e infección de vías respiratorias bajas con sospecha de SARM. No obstante, en un 20% (n=2) de estos casos hubiera sido adecuado realizar el desescalonamiento terapéutico tras el aislamiento de SARM en muestras respiratorias con CMI de vancomicina de $0,5\mu\text{g/mL}$, aunque en uno de ellos se justificaría la ausencia de desescalonamiento por la mala función renal del paciente y el riesgo potencial de nefrotoxicidad atribuido a la vancomicina.

6.4.4 INFECCIONES DE PRÓTESIS

La guía para el diagnóstico y manejo de las infecciones de prótesis editada por la sociedad americana de enfermedades infecciosas⁹⁵ recomienda como antibioticoterapia de primera línea en infecciones de prótesis por *Staphylococcus* resistente a oxacilina o *Enterococcus* resistente a penicilina, vancomicina iv cada 12h (15 mg/kg). El linezolid se recomienda como tratamiento alternativo de segunda línea, junto a la daptomicina. En caso de infecciones por *Staphylococcus* sensible a oxacilina el tratamiento de primera línea recomendado es nafcilina sódica o cefazolina o ceftriaxona, y como tratamiento de segunda línea vancomicina o daptomicina o linezolid. Por último, en caso de infecciones por *Enterococcus* sensible a penicilinas se recomienda penicilina G

o ampicilina como tratamiento de primera línea y vancomicina o daptomicina o linezolid en segunda línea.

En nuestro estudio nos encontramos con cuatro casos de infecciones de prótesis tratadas con linezolid, y un caso de sospecha de la misma para el cual se solicita el tratamiento pero no llega a administrarse al paciente al confirmarse que se trataba de una artritis gotosa y no de una infección protésica. Los microorganismos aislados fueron *Bacteroides fragilis* en un paciente, *Staphylococcus epidermidis* oxacilin resistente en otro paciente, *Staphylococcus epidermidis* informado como probable flora cutánea en otro paciente y *Enterococcus faecalis* resistente a ampicilina, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus epidermidis* resistente a oxacilina en el paciente restante.

Todos recibieron antibioticoterapia previa, que incluyó vancomicina en dos de los casos (uno de los cuales recibió además cotrimoxazol). Los otros dos fueron tratados con ceftriaxona y cotrimoxazol respectivamente de manera previa. Todos los pacientes presentaban una buena función renal al inicio del tratamiento, por lo que en opinión del doctorando hubiera sido pertinente utilizar vancomicina antes que linezolid en los dos pacientes restantes, de acuerdo a las recomendaciones de la GPC. No obstante, la utilización de linezolid antes que vancomicina en estos dos pacientes podría justificarse debido a la ventaja del linezolid de ser administrado p.o en pacientes que precisan este tratamiento durante periodos prolongados de tiempo, lo que permitiría reducir el riesgo de contaminación inherente a la colocación de catéteres intravenosos o incluso continuar el tratamiento ambulatoriamente, reduciendo así la estancia hospitalaria.

6.4.5 OSTEOMIELITIS

La GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM^{96,97} recomienda con el mismo grado de evidencia vancomicina, daptomicina y linezolid, destacando la posibilidad de administración iv u oral de este último.

En nuestro estudio se recogen dos casos de osteomielitis, ninguno de los cuales es tratado de manera previa con vancomicina. En el primero de los casos no se llega a aislar SARM y el paciente es tratado durante siete días con linezolid. La duración del tratamiento es bastante inferior a lo recomendado en la GPC para las infecciones por

SARM, que recomiendan un mínimo de ocho semanas de tratamiento, si bien no se llega a aislar ningún microorganismo y el paciente no sufre ninguna recaída en los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. En el otro caso si se aísla SARM en la herida, y la duración del tratamiento se ajusta a lo recomendado en la GPC; el paciente es tratado durante 63 días intrahospitalariamente, durante los 15 primeros días iv y después se lleva a cabo la terapia secuencial. Tras 63 días de tratamiento intrahospitalario es dado de alta con linezolid.

Los dos casos se adecuan a las recomendaciones de la guía en cuanto a la indicación clínica del tratamiento. Sin embargo, en el primero de los casos consideramos que hubiera sido más racional el tratamiento previo con vancomicina, y en caso de falta de respuesta utilizar linezolid o daptomicina. En el segundo caso, en cambio, se podría justificar el empleo de linezolid dado lo prolongado de la duración del tratamiento y la posibilidad de administrar el linezolid p.o, lo que constituye una importante ventaja con respecto a los antibióticos glucopeptídicos ya señalada.

6.4.6 INFECCIONES DEL SNC

En el caso de las infecciones del sistema nervioso central y el absceso cerebral, la GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM^{96,97} recomienda como primera opción terapéutica la vancomicina iv, algunos autores recomiendan añadir al tratamiento rifampicina. Como tratamiento alternativo se recomienda linezolid oral o iv o cotrimoxazol iv, este último con un menor grado de recomendación.

De los cuatro pacientes reseñados en nuestro estudio con infección del SNC, tan sólo uno recibe la primera opción terapéutica recomendada por esta GPC, en los otros tres casos no se utiliza vancomicina previa, encontrando justificación en uno de los pacientes debido al deterioro de la función renal en el momento de iniciar el tratamiento. Sin embargo, en los dos casos restantes hubiera sido posible el tratamiento previo con vancomicina.

La guía de tratamiento de la infección producida por SARM⁵¹ hace referencia a una difusión limitada de la vancomicina al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges, mientras que el linezolid difundiría mejor, por lo que podría ser una alternativa eficaz ante los pobres resultados de eficacia mostrados por la vancomicina; aunque la

experiencia con linezolid en infecciones del SNC es aún muy limitada y la falta de estudios comparativos o en series amplias impiden establecer una recomendación específica, avalada por suficiente experiencia clínica. En esta guía se recomienda el tratamiento con linezolid o vancomicina en caso de aislamiento de SARM con CMI de vancomicina ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ y con linezolid en caso de aislamiento de SARM con CMI $\geq 1,5$ $\mu\text{g/mL}$ o mala función renal (Filtrado glomerular ≤ 50 mL/min).

6.4.7 BACTERIEMIA

El tratamiento recomendado por la GPC de la sociedad americana de enfermedades infecciosas para el tratamiento de las infecciones por SARM^{96,97} en casos de bacteriemia incluye vancomicina o daptomicina. En el documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis causada por SARM¹⁷⁴ indican el linezolid como tratamiento alternativo en casos de bacteriemia por SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina, es decir, cuando la CMI sea superior a 1 mg/L, siempre que la respuesta clínica inicial favorable no sea clara. Un metaanálisis de cinco estudios aleatorizados y controlados en pacientes con bacteriemia por SARM mostró que linezolid tuvo una eficacia similar, pero no superior a vancomicina¹⁷⁵. Por otra parte, las agencias reguladoras europeas y americanas emitieron una advertencia en relación al uso de linezolid en las bacteriemias relacionadas con catéteres vasculares. Esta recomendación surgió a partir de los resultados obtenidos en un ensayo clínico ya mencionado, realizado con 762 pacientes, en los que se observó una mortalidad mayor en pacientes con bacteriemia con grampositivos cuando en el hemocultivo crecía también un gramnegativo (flora mixta) o cuando los cultivos eran inicialmente negativos¹⁷¹. En España, las autoridades sanitarias emitieron un informe con estas recomendaciones, limitando el uso de linezolid al tratamiento de las IPPB producidas por cocos grampositivos sensibles a este fármaco.

En nuestro estudio encontramos un caso de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en un paciente joven diabético y con la función renal deteriorada, que ingresó en el hospital por un traumatismo craneoencefálico. La mala función renal podría justificar la no adecuación a la GPC, y la utilización de linezolid de manera empírica como primera opción de tratamiento. Sin embargo, los resultados del antibiograma mostraron resistencia a linezolid, por lo que se cambió el tratamiento a vancomicina, a pesar de la

función renal del paciente, aunque de acuerdo a las GPC se podría haber utilizado también daptomicina.

Para concluir este apartado de adecuación a GPC cabe destacar que en casos de infecciones de prótesis, bacteriemia e infecciones del SNC, la primera opción terapéutica recomendada por las guías es la vancomicina, observando en nuestro estudio una infrautilización de la misma que sólo se justifica en algunos casos por el deterioro de la función renal del paciente y el riesgo de nefrotoxicidad atribuido a este antibiótico. En la mayoría de IPPB (excepto en la celulitis y miositis no necrotizantes y la infección de herida quirúrgica, en las que la primera opción terapéutica recomendada es el linezolid) las GPC recomiendan diferentes alternativas terapéuticas con el mismo grado de recomendación y calidad de la evidencia, dejando a criterio del clínico la elección de uno u otro tratamiento. En estas circunstancias sería muy conveniente que cada centro hospitalario estableciera claramente el posicionamiento terapéutico de los diferentes fármacos que recomiendan las GPC, con el fin de racionalizar la utilización de antibióticos y retardar, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias, estableciendo una política de utilización de antibióticos en cada centro, en función de sus porcentajes de resistencias y posibilidad de acceso a los distintos antibióticos.

6.5 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

6.5.1 EFECTIVIDAD CLÍNICA

La efectividad global obtenida en nuestro estudio es de un 60,4%, inferior a la obtenida en la mayoría de ensayos clínicos publicados, excepto el de Kohno et al.¹⁷⁶ y Wunderink et al.¹⁷⁷. Estas diferencias de efectividad se podrían explicar debido a la mayor edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio, $79,2 \pm 11,5$ y a las características de los ensayos clínicos, con criterios de inclusión y exclusión estrictos, a diferencia de nuestro estudio, en el que se evalúa la efectividad en la práctica clínica habitual. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los obtenidos por algunos autores, como Wunderink et al.¹⁷⁷, e incluso superiores a los obtenidos en el estudio de Kohno et al.¹⁷⁶.

En la tabla 41 se recogen los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos realizados con linezolid en pacientes adultos hasta la fecha, que sirvieron de base para la realización de diferentes metaanálisis con el fin de evaluar la eficacia comparada de linezolid frente a glucopéptidos o antibióticos betalactámicos para el tratamiento de distintas infecciones: neumonía, IPPB y bacteriemia fundamentalmente.

Tabla 41. Resultados de eficacia clínica obtenidos en diferentes estudios y diseño de los mismos

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Grupo control	Población	Edad media (DS) Grupo linezolid	Eficacia linezolid (%)	Eficacia control (%)
Stevens et al. (2000) ¹⁷⁸	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Oxacilina iv 2g/6h, seguida de dicloxacilina vo 500 mg/6h	Pacientes hospitalizados (≥ 18 años) con sospecha de IPPB complicadas	46,8 (17,1)	89	86
Rubinstein et al. (2001) ¹⁷⁹	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Vancomicina 1g/12h	Pacientes hospitalizados (≥ 18 años) con sospecha de NN	62,8 (18)	66	68
Dennis et al. (2002) ¹⁸⁰	Multicéntrico Aleatorizado Simple ciego	Vancomicina 1g/12h	Pacientes hospitalizados (≥ 13 años) con sospecha de infecciones por SARM	63,9 (16,1)	73 Neumonía:75 Bacteriemia:60 IPPB:79	73 Neumonía:75 Bacteriemia:70 IPPB:73
San Pedro et al. (2002) ¹⁸¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Ceftriaxona iv 1g/12h, seguido de Cefpodoxima vo 200 mg/12h	Pacientes recién hospitalizados (≥ 13 años) con sospecha de NAC	–	89 Neumonía:89 Bacteriemia:93	89 Neumonía:89 Bacteriemia:68
Wunderink et al. (2003) ¹⁸²	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Vancomicina 1g/12h	Pacientes (≥ 18 años) con NN	63,1 (19,1)	68	65

Tabla 41. Continuación

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Grupo control	Población	Edad media (DS) Grupo linezolid	Eficacia linezolid (%)	Eficacia control (%)
Wilcox et al. (2004) ¹⁸³	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Teicoplanina iv o im 200-800 mg/24h	Pacientes hospitalizados (≥ 13 años) con confirmación o sospecha de infecciones por grampositivos	53 (20)	92 Neumonía: 93 Bacteriemia: 75 IPPB: 93	83 Neumonía: 91 Bacteriemia: 48 IPPB: 87
Lipsky et al. (2004) ¹⁸⁴	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Ampicilina+sulbactam iv 1,5-3 g/6h o Amoxicilina-clavulánico 625mg/8h o 1g/12h	Pacientes (≥ 18 años) con infecciones de pie diabético	63 (12)	81	71
Cepeda et al. (2004) ¹⁸⁵	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Teicoplanina iv 400mg/12h, seguida de 400 mg/24h	Pacientes de UCI (≥ 16 años) con confirmación o sospecha de infecciones por grampositivos	59,2 (17,2)	80 Neumonía: 83 Bacteriemia: 82	74 Neumonía: 72 Bacteriemia: 72
Weigelt et al. (2005) ¹⁸⁶	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Vancomicina 1g/12h, seguida de una penicilina semisintética oral para infecciones por SARM confirmadas	Pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de IPPB complicadas	52 (18)	92	90
Sharpe et al. (2005) ¹⁸⁷	Unicéntrico Aleatorizado Abierto	Vancomicina 1g/12h	Pacientes hospitalizados (≥ 18 años) con complicaciones en IPPB por SARM	—	97	47
Jaksic et al. (2006) ¹⁸⁸	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Vancomicina	Pacientes con neutropenia febril y neumonía	47,2 (15)	82,6	86,7

Tabla 41. Continuación

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Grupo control	Población	Edad media (DS) Grupo linezolid	Eficacia linezolid (%)	Eficacia control (%)
Kohno et al. (2007) ¹⁷⁶	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Vancomicina 1g/12h	Pacientes (>20 años) con sospecha o confirmación de neumonía por SARM, IPPB complicada o sepsis	68,4 (16,4)	37 Neumonía: 32 IPPB complicada: 53	37 Neumonía: 32 IPPB complicada: 50
Wunderink et al. (2008) ¹⁸⁹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Vancomicina 1g/12h	Pacientes (≥18 años) con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM	55,7 (20,5)	67	50
Lin et al. (2008) ¹⁹⁰	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Vancomicina: ≤60 años 1g/12h >60 años 0,750g/12h	Pacientes hospitalizados (18-75 años) con neumonía o IPPB complicada	56,3 (16,7)	83 Neumonía: 73 IPPB complicada: 91	65 Neumonía: 55 IPPB complicada: 79
Wilcox et al. (2009) ¹⁷¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Vancomicina 1g/12h, seguido de oxacilina o dicloxacilina para infecciones por SARM confirmadas.	Pacientes (≥13 años) con sospecha de bacteriemia por catéter IPPB complicada	53,7 (18,1)	77 Bacteriemia: 75 IPPB complicada: 78	79 Bacteriemia: 81 IPPB complicada: 78
Itani et al. (2010) ¹⁹¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto		Pacientes con IPPB complicadas	49,7()	90,7	83,3
Wunderink et al. (2012) ¹⁷⁷	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego		Pacientes con bacteriemia o neumonía	60,7 (18)	57,6 Bacteriemia: 44,4 Neumonía: 56,7	46,5 Bacteriemia: 31,6 Neumonía: 47,2

Si analizamos la efectividad en los pacientes con IPPB de nuestro estudio, con una edad media de $76,4 \pm 9,4$ el resultado es de un 76,5%, similar al obtenido por Dennis et al.¹⁸⁰ y Wilcox et al.¹⁷¹, 79% y 78% respectivamente. Sin embargo, el resultado de efectividad en los pacientes con diagnóstico de neumonía, con una edad media algo superior ($80,5 \pm 6,4$) es de un 29,4%, bastante inferior a la obtenida en la mayoría de ensayos, y cercana a la obtenida por Kohno et al.¹⁷⁶, de un 32%, cuyos pacientes también presentan una edad media superior a la del resto de estudios ($68,4 \pm 16,4$).

Es importante señalar que todos los estudios citados son ensayos clínicos diseñados con la finalidad de evaluar la eficacia de linezolid, casi siempre comparándolo con otras alternativas terapéuticas, en pacientes bien definidos, que reunían los criterios de inclusión de los ensayos, mientras que el objetivo principal de nuestro estudio no ha sido evaluar la efectividad, sino evaluar su utilización, adecuación a ficha técnica y GPC, incluyendo para ello en él a todos los pacientes hospitalizados que iniciaban tratamiento con linezolid. Sin embargo, en otros estudios observacionales y descriptivos, como el de Rodríguez et al.⁶⁹ y Rivas et al.⁷⁰ también se obtienen resultados de eficacia superiores al de nuestro estudio, lo que podría justificarse por la diferencia de edad y comorbilidades de los pacientes incluidos en los diferentes estudios.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del fármaco en función de la adecuación o no a las GPC. Sin embargo, la adecuación a las GPC es mayor en el grupo de pacientes en los que se logra la mejoría o curación clínica. Algunos estudios señalan que una mayor adecuación a las GPC podría dar lugar a mejores resultados clínicos^{192,193}.

Si se encontraron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en la efectividad, en base a la adecuación a ficha técnica, que se explican debido a que los mejores resultados de efectividad se obtuvieron, precisamente, en las IPPB. Al analizar la adecuación a ficha técnica ya vimos que, debido a los cambios producidos en la misma, la adecuación a ficha técnica en las IPPB era muy baja, pues en muchas ocasiones, dada la evolución del proceso infeccioso, es preciso iniciar el tratamiento empírico sin que exista confirmación microbiológica previa. Los resultados de efectividad obtenidos contribuyen a reforzar la idea expuesta por el doctorando al discutir la adecuación a ficha técnica en las IPPB, acerca de la necesidad de aproximar a

la realidad las condiciones de uso del fármaco reflejadas en su ficha técnica, pues la dificultad para aislar el agente causal en muchas IPPB, unido a la necesidad de iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, hacen que sea muy difícil adecuar el uso del fármaco a lo recomendado por el fabricante.

6.5.2 EFECTIVIDAD MICROBIOLÓGICA

El primer aspecto a destacar a la hora de analizar los resultados de efectividad microbiológica, es el reducido número de pacientes microbiológicamente evaluables, pues un 79,8% de los pacientes fueron excluidos por diversas causas. El principal motivo de exclusión, en un 50% de los pacientes, fue la ausencia de aislamiento de microorganismos o la ausencia de aislamiento de cocos gram positivos. Sin embargo, también hubo un porcentaje significativo, 27,4% de casos, que fueron excluidos de este análisis debido a la ausencia de cultivos, antes, durante o tras finalizar el tratamiento con linezolid. El 2,4% restante se excluyeron debido a la utilización de linezolid como tratamiento profiláctico.

Si comparamos el porcentaje de pacientes microbiológicamente evaluables con respecto al total de pacientes incluidos en nuestro estudio, que está en torno al 20%, con el de otros estudios, observamos que, en general, el porcentaje de pacientes microbiológicamente evaluables es pequeño, tal y como muestra la tabla 42, corroborando lo señalado en ciertas GPC acerca de las dificultades que existen en la práctica clínica para aislar el agente etiológico en algunas infecciones^{52,53}. En este aspecto nuestros resultados son similares a los de Wunderink et al.¹⁸² y Dennis et al.¹⁸⁰, encontrando estudios con un porcentaje de pacientes incluso menor, como es el caso de Jaksic et al.¹⁸⁸, donde el porcentaje de pacientes microbiológicamente evaluables está en torno a un 15%.

El resultado de efectividad microbiológica obtenido en nuestro estudio, 76,5%, se asemeja al obtenido por Itani et al.¹⁹¹ y se encuentran en la media de los resultados de eficacia microbiológica de los distintos ensayos clínicos realizados hasta la fecha (75%), tal y como muestra la tabla 42.

Tabla 42. Resultados de efectividad microbiológica obtenidos en diferentes estudios

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Población	Edad media (DS)	Eficacia microbiológica linezolid (%)	Pacientes microbiológicamente evaluables (%)
Stevens et al. (2000) ¹⁷⁸	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes hospitalizados (≥18 años) con sospecha de IPPB complicadas	46,8 (17,1)	126/143 (88)	143/400 (35,8)
Rubinstein et al. (2001) ¹⁷⁹	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes hospitalizados (≥18 años) con sospecha de NN	62,8 (18)	36/53 (67,9)	53/203(26,2)
Dennis et al. (2002) ¹⁸⁰	Multicéntrico Aleatorizado Simple ciego	Pacientes hospitalizados (≥13 años) con sospecha de infecciones por SARM	63,9 (16,1)	33/56 (58,9)	56/240 (23,3)
San Pedro et al. (2002) ¹⁸¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes recién hospitalizados (≥13 años) con sospecha de NAC	–	63/71 (88,7)	71/381(18,6)
Wunderink et al. (2003) ¹⁸²	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes (≥18 años) con NN	63,1 (19,1)	47/76 (61,8)	76/321 (23,7)
Wilcox et al. (2004) ¹⁸³	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes hospitalizados (≥13 años) con confirmación o sospecha de infecciones por grampositivos	53 (20)	77/94 (81,9)	94/215 (43,7)
Cepeda et al. (2004) ¹⁸⁵	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes de UCI (≥16 años) con confirmación o sospecha de infecciones por grampositivos	59,2 (17,2)	22/30 (73,3)	30/100 (30)
Weigelt et al. (2005) ¹⁸⁶	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes hospitalizados con sospecha o confirmación de IPPB complicadas	52 (18)	312/330 (94,5)	330/592 (55,7)
Sharpe et al. (2005) ¹⁸⁷	Unicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes hospitalizados (≥18 años) con complicaciones en IPPB por SARM	–	29/30 (96,6)	30/66 (45,4)
Jaksic B et al. (2006) ¹⁸⁸	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes con neutropenia febril y neumonía	48	41/47 (87,2)	47/306 (15,3)
Kohno et al. (2007) ¹⁷⁶	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes (>20 años) con sospecha o confirmación de neumonía por SARM, IPPB complicada o sepsis	68,4 (16,4)	29/62 (46,8)	62/100 (62)

Tabla 42. Continuación

Estudio (Año)	Tipo de estudio	Población	Edad media (DS)	Eficacia microbiológica linezolid (%)	Pacientes microbiológicamente evaluables (%)
Wunderink et al. (2008) ¹⁸⁹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes (≥ 18 años) con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM	55,7 (20,5)	13/23 (56,5)	23/74 (31,1)
Lin et al. (2008) ¹⁹⁰	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes hospitalizados (18-75 años) con neumonía o IPPB complicada	56,3 (16,7)	42/53 (79,2)	53/71 (74,6)
Wilcox et al. (2009) ¹⁷¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes (≥ 13 años) con sospecha de bacteriemia por catéter IPPB complicada	53,7 (18,1)	186/2012 (87,7)	212/363 (58,4)
Itani et al. (2010) ¹⁹¹	Multicéntrico Aleatorizado Abierto	Pacientes con IPPB complicadas	49,7()	171/228 (75)	228/537 (42,5)
Wunderink et al. (2012) ¹⁵⁸	Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Pacientes con bacteriemia o neumonía	60,7 (18)	97/167 (58,1)	167/597 (28)

6.6 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El porcentaje de pacientes con sospecha de una o más reacciones adversas en nuestro estudio, 48,8%, sólo es superado por el obtenido por Kohno et al.¹⁷⁶ que es de un 55%. A continuación se encuentran los resultados obtenidos por Wunderink et al.¹⁸² y Wilcox et al.¹⁸³, en los que el porcentaje de pacientes con reacciones adversas de cualquier tipo asciende a un 35% y 30% respectivamente. En el resto de estudios los resultados obtenidos son más bajos.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en la mayoría de estudios, al igual que en el nuestro, fueron los trastornos hematológicos y los trastornos gastrointestinales. Sin embargo, en nuestro estudio encontramos un porcentaje mayor de pacientes con trombopenia, hasta un 27,4%, seguido del obtenido por Kohno et al.¹⁷⁶ que es de un 19%. En la tabla 43 se han recogido las principales reacciones adversas

notificadas en los distintos ensayos clínicos analizados. En nuestro trabajo hemos recurrido al algoritmo de Karch-Lasagna modificado para establecer la relación de causalidad entre la reacción adversa y el fármaco, resultando la mayoría de ellas como posibles causantes de la reacción adversa, y tan sólo en tres casos como casusas probables, pues en la mayoría de ocasiones no se retiró el linezolid ante la sospecha de una reacción adversa y, a corto plazo, no suele existir reexposición al fármaco si se retira éste. Si consideráramos sólo relacionadas con el linezolid aquellas en las que éste es la causa probable, nuestros resultados serían mucho mejores y cercanos a los obtenidos en el resto de ensayos.

El porcentaje de pacientes con anemia es inferior al obtenido por Kohno et al.¹⁷⁶ y Wunderink et al.¹⁸⁹, aunque superior al obtenido en el resto de estudios.

Otro aspecto a destacar es la ausencia de candidiasis en los ensayos analizados. En nuestro estudio encontramos un 13% de pacientes que manifestaron algún tipo de candidiasis. En su mayoría, el linezolid es considerado como una posible causa, pero encontramos dos casos en los que se consideró como probable causa de la candidiasis. Aunque no se han realizado estudios para evaluar los efectos del tratamiento con linezolid sobre la flora normal, ocasionalmente el uso de antibióticos puede producir el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con linezolid a las dosis recomendadas durante los ensayos clínicos presentaron candidiasis asociada al tratamiento, según la ficha técnica⁵. La mayoría de pacientes de nuestro estudio recibieron el linezolid como tratamiento de rescate, tras haber recibido antibioticoterapia de amplio espectro previamente, lo que probablemente haya contribuido también al elevado porcentaje de pacientes que manifestaron candidiasis en nuestro estudio.

Hubo un paciente que desarrolló una polineuropatía periférica, considerada como posiblemente causada por el linezolid. Se trataba de un paciente que había presentado una infección del SNC al que se le pautó linezolid durante su estancia en la UCI, tras tratamiento previo con ceftriaxona y cloxacilina, suspendiéndose al cabo de cinco días por sospecha de interacción con otros fármacos, pero reanudándose el mismo al alta del paciente y manteniéndose durante más de 28 días. El cuadro de polineuropatía mejoró tras la suspensión del tratamiento aunque no terminó de desaparecer.

La duración media del tratamiento de los pacientes de nuestro estudio fue de 9 días, similar a la de la mayoría de ensayos utilizados para la comparación de nuestros resultados, en los que se encuentra entre 9 y 13 días, si bien en nuestro estudio la dispersión fue mayor. El estudio de Lipsky et al.¹⁸⁴ destaca por ser el que presentó la mayor media de duración del tratamiento, 17 días, aunque paradójicamente no es el estudio que presentó mayor porcentaje de reacciones adversas a linezolid.

En nuestro estudio se analizó la ausencia o presencia de posibles reacciones adversas a linezolid en función de la duración del tratamiento, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor el porcentaje de pacientes que presentaron alguna reacción adversa en aquellos pacientes que recibieron linezolid durante 10 días o más. Estos resultados coinciden con lo señalado en la ficha técnica del fármaco y con los hallazgos de otros estudios^{172,173}, por lo que en aquellos pacientes que reciben linezolid durante tratamientos prolongados debería monitorizarse la posible aparición de reacciones adversas mediante la realización de hemogramas de control semanales y un estricto control clínico.

Tabla 43. Principales reacciones adversas encontradas en diferentes estudios

Estudio (Año)	Reacciones Adversas totales (%)	Trombocitopenia (%)	Anemia (%)	Trastornos GI (%)	Media de duración del tratamiento (DS)	Pacientes que abandonan por reacción adversa (%)
Stevens et al. (2000) ¹⁷⁸	17				13,4 (5,4)	1
Rubinstein et al. (2001) ¹⁷⁹					9,6 (4,4)	6,4
Dennis et al. (2002) ¹⁸⁰	18	1,7			12,6 (7,1)	4,2
San Pedro et al. (2002) ¹⁸¹	21		0		11 (4)	
Wunderink et al. (2003) ¹⁸²	14	0,3	0,3		9,5 (4,5)	
Wilcox et al. (2004) ¹⁸³	30	1	1		13,3	4,7
Lipsky et al. (2004) ¹⁸⁴	27	4	5		17,2 (7,9)	8

Tabla 43. Continuación

Estudio (Año)	Reacciones Adversas totales (%)	Trombocitopenia (%)	Anemia (%)	Trastornos GI (%)	Media de duración del tratamiento (DS)	Pacientes que abandonan por reacción adversa (%)
Weigelt et al. (2005) ¹⁸⁶	22	4	1		11,8 (4,9)	
Kohn et al. (2007) ¹⁷⁶	55	19	13		10,9 (5)	16
Wunderink et al. (2008) ¹⁸⁹	26	2,7	12		10,8	1,3
Lin et al. (2008) ¹⁹⁰	25,4	2,8	1,4		12,2 (5,42)	5,6
Wilcox et al. (2009) ¹⁷¹	12	1,9	5,5		9,2 (5,2)	
Itani et al. (2010) ¹⁹¹	23			12,7		
Wunderink et al. (2012) ¹⁸²	35	1,3	5,2	0,84	10 (2-22)	0,7

6.7 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

6.7.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se ha desarrollado y validado un método analítico rápido, sencillo y fácilmente reproducible para la cuantificación e identificación de linezolid en suero, que permite cuantificar el linezolid con una precisión y exactitud adecuadas en un amplio rango de concentraciones (0,5-40 µg/mL).

Una de las diferencias que presenta con respecto a otros métodos similares¹⁹⁴ es que no precisa la adición de un estándar interno debido a la buena correlación entre la concentración experimental y la concentración teórica de linezolid y a que los porcentajes de recuperación fueron cercanos al 100%.

Otra de las diferencias que cabe señalar con respecto a otros métodos similares es un tiempo de retención ligeramente superior al obtenido en otros estudios, 5,5 minutos

frente a 4 minutos o 3 minutos obtenidos por Foj Capell L. et al.⁸ y Guerrero L. et al.⁹ respectivamente.

No se detectaron interferencias analíticas con ninguna de las sustancias endógenas presentes en el suero, sin embargo no se realizaron estudios de selectividad con otros tratamientos concomitantes. El estudio de Foj Capell L. et al.⁸ evalúa la selectividad de la técnica, cuyas condiciones cromatográficas son muy similares a la nuestra, con los siguientes fármacos: antirretrovirales (amprenavir, atazanavir, efavirenz, etravirina, didanosina, darunavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, raltegravir, saquinavir y tipranavir), inmunosupresores (rapamicina, ciclosporina, everolimus, tacrolimus y mofetilmicofenolato), antifúngicos (voriconazol, posaconazol, fluconazol), antivirales (ganciclovir), antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol) y tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida). En otros estudios¹⁰ también ha sido evaluada la especificidad de la técnica frente a los siguientes fármacos: amikacina, ceftazidima, cefuroxima, ciprofloxacino, claritromicina, furosemida, haloperidol, heparina, hidrocortisona, insulina, itraconazol, metilprednisolona, morfina, micofenolato de mofetilo, noradrenalina, pantoprazol, paracetamol, propofol, remifentanilo y urapidilo.

En estudios futuros sería interesante evaluar también la selectividad de esta técnica analítica con otros fármacos, como meropenem, levofloxacino y piperacilina-tazobactam, que son algunos de los agentes antimicrobianos utilizados con más frecuencia concomitantemente con linezolid.

6.7.2 RESULTADO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LINEZOLID

Los resultados de las concentraciones séricas mínima y máxima obtenidas en nuestro estudio son similares, en media, a las obtenidas en otros estudios^{5,7}. La ficha técnica del fármaco indica que tras la administración intravenosa de 600mg dos veces al día, las C_{\max} y C_{\min} plasmáticas de linezolid determinadas en el estado estacionario fueron de 15,1 (SD 2,5) mg/L y 3,68 (SD 2,68) mg/L, respectivamente⁵, frente a 12,34 (SD 6,1) y 3,9 (SD 3,5) obtenidas en nuestro estudio.

En nuestro estudio se incluyeron dos pacientes que recibieron linezolid p.o, con unas C_{\max} de 11,3 µg/mL y 19,81 µg/mL y C_{\min} de 2,57 µg/mL y 8,26 µg/mL. Aunque dos pacientes es una muestra muy pequeña para extraer conclusiones, tanto los valores de

C_{\max} como los de C_{\min} fueron ligeramente superiores a los observados tras la administración intravenosa del antibiótico a la misma dosis y con el mismo intervalo de dosificación. Esta tendencia se observó también en otros estudios, aunque no se consideró significativa. Así, por ejemplo, la ficha técnica señala que en un estudio realizado tras administrar 600 mg dos veces al día p.o hasta alcanzar niveles séricos en el estado estacionario, las C_{\max} y C_{\min} fueron de 21,2 (SD 5,8) mg/L y 6,15 (SD 2,94) mg/L, respectivamente⁵. Estos resultados también estuvieron de acuerdo con los observados en otro estudio en el que tras la administración de 600 mg p.o la C_{\max} alcanzada fue de 13 mg/L (21 mg/L en el estado estacionario), y la C_{\min} , aproximadamente, de 4 mg/L. El AUC fue de 90 mg/L tras una dosis oral única y de 138 mg/L tras dosis múltiples, una vez alcanzado el estado estacionario⁷. Otros estudios señalan que tras dosis orales de 375 mg y 625 mg, las C_{\max} en el estado estacionario fueron de 13,1 (SD 2,9) mg/L y 18,75 (SD 6,24) mg/L respectivamente, y los niveles valle o C_{\min} fueron de 3,9 (SD 1,85) mg/L y 8,02 (SD 3,63) mg/L respectivamente, mientras que la administración de 500 mg y 625 mg por vía i.v dio lugar a C_{\max} y C_{\min} en el estado estacionario ligeramente inferiores¹⁹⁵. Aunque ninguno de los estudios señalados concluye la existencia de diferencias significativas entre las C_{\max} y C_{\min} tras la infusión por vía i.v y la administración p.o, las ligeras diferencias observadas podrían atribuirse a pequeñas diferencias en los tiempos de muestreo, pues la concentración sérica máxima tras la infusión endovenosa corresponde a un tiempo posterior al fin de la infusión, y dadas las características bicompartimentales del linezolid¹⁹⁶, los valores de concentración a dicho tiempo podrían haber experimentado ya un descenso por hallarse en la fase de disposición rápida. Por el contrario, en el caso de la administración oral la C_{\max} correspondería más exactamente a la concentración plasmática máxima, tras la absorción, que a juzgar por los valores de T_{\max} reportados en la literatura se encuentra entre 1 y 2h^{3,5,11}. La velocidad de absorción podría limitar el posterior proceso de distribución, explicando también una caída moderada de las concentraciones séricas, con valores de C_{\min} ligeramente más elevados tras la administración oral que tras la infusión i.v.

Cabe destacar que los datos de los dos pacientes administrados p.o se eliminaron finalmente del análisis farmacocinético, puesto que su inclusión no suponía ninguna ventaja para estimar la constante de velocidad de absorción y la biodisponibilidad oral del linezolid, dada la escasez de datos.

Puesto que en nuestro estudio se ensayaron siempre las mismas dosis, no fue posible confirmar el comportamiento farmacocinético no lineal descrito para linezolid en algunos estudios al aumentar las dosis y que parece deberse a que el CL de linezolid disminuye a medida que se incrementa la concentración^{196,197}. No obstante, este comportamiento no es relevante a las concentraciones séricas que se alcanzan con las dosis terapéuticas habituales (600 mg/12h) y no se refleja en la semivida de eliminación del fármaco^{5,11,197}.

Por otra parte, algunos estudios indican que tras la administración de dosis orales de 375,500 y 625 mg de linezolid cada 12h durante 14,5 días, los valores de C_{max} y el AUC generalmente aumentaron de manera lineal con la dosis. La administración de 500 y 625 mg iv cada 12h durante más de una semana también mostró incrementos del AUC proporcionales a la dosis administrada¹¹, lo que refuerza los hallazgos de que la unión a proteínas plasmáticas es moderada (31%) y difícilmente saturable^{3,11}.

El objetivo de la monitorización farmacocinética es individualizar la dosis para cada paciente con el fin de conseguir la máxima efectividad y seguridad, hecho que conlleva también una mayor calidad de vida para el paciente y una reducción de la estancia hospitalaria. Para ello se requiere conocer el margen terapéutico del fármaco. En el caso del linezolid apenas se han realizado estudios encaminados a establecer el margen terapéutico más adecuado, motivo por el cual se planteo como objetivo secundario de este estudio evaluar la efectividad y seguridad del linezolid, correlacionando ambos aspectos con las concentraciones séricas del fármaco, pero no se obtuvo correlación en ninguno de los dos casos, probablemente debido a la escasez de datos disponibles. Algunos autores señalan que modelos farmacocinéticos utilizados para valorar el rango posológico del linezolid muestran que el estado de equilibrio estacionario se alcanza tres días después de iniciada la administración, manteniéndose las concentraciones plasmáticas entre 6 y 16 mg/l³. Sin embargo, en nuestro estudio tan sólo un 7,7% (n=2) de los pacientes a los que se determinaron las concentraciones séricas presentaron concentraciones dentro de ese margen. No ha sido posible conocer el diseño del estudio anterior, por lo que resulta difícil analizar las diferencias y por otra parte, en los otros estudios referenciados anteriormente las C_{max} y C_{min} encontradas tampoco se encontrarían dentro del margen señalado. Sería preciso realizar estudios diseñados

específicamente para conocer el rango terapéutico de linezolid con un número suficiente de pacientes para poder extrapolarlo a nuestro medio.

También hay que destacar que hubo siete pacientes en nuestro estudio con C_{\max} entre 16 y 25 $\mu\text{g/mL}$ y un paciente que presentó una concentración sérica máxima por encima de 40 $\mu\text{g/mL}$ (49,36 $\mu\text{g/mL}$). Este paciente presentaba una función renal alterada en el momento de iniciar el tratamiento con linezolid, lo que podría haber contribuido a un bajo CL del fármaco, dado que hasta un 30% del mismo se excreta por orina de forma inalterada⁵. Este paciente presentó reacciones adversas gastrointestinales y hematológicas (anemia y trombopenia), aunque finalmente fue dado de alta con la resolución del proceso infeccioso. Al ser un valor extremo y encontrarse por encima del rango de linealidad de la técnica se decidió excluir a este paciente del estudio farmacocinético. No se disponía de más concentraciones en este paciente.

También hubo cinco pacientes con concentraciones séricas por debajo del límite de cuantificación de la técnica analítica, pero sí se incluyeron en el estudio por encontrarse por encima del límite de detección de la misma (0,1 $\mu\text{g/mL}$).

Hay que señalar la ausencia de una distribución normal en las concentraciones séricas obtenidas en nuestro estudio, así como la elevada dispersión de las mismas, tal y como se refleja en el resultado obtenido para la amplitud intercuartil, 6,32 para la C_{\min} y 7,97 para la C_{\max} . De hecho, como sería de esperar por hallarse más próximos al límite de cuantificación de la metodología analítica, la variabilidad asociada a los valores de C_{\min} fue superior a la de los de C_{\max} . Los valores de C_{\min} son los que se ven más afectados por cambios en el CL de un fármaco y parte de la variabilidad en dichos valores podría atribuirse a ello. Por otra parte, no se detectó ninguna interacción farmacológica que afectara a las concentraciones plasmáticas de linezolid en los 25 (29,7 %) pacientes en los que se obtuvieron muestras de sangre. La búsqueda se centró en tratamientos concomitantes con Rifampicina, al haberse descrito en estudios previos que ésta es capaz de reducir la C_{\max} y el AUC de linezolid un promedio del 21% (IC 90%: 15-27) y una media del 32% (IC 90%: 27-37) respectivamente, aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción y su relevancia clínica.

Una herramienta de soporte fundamental durante la monitorización farmacocinética es la utilización de predictores bayesianos para la individualización de la dosis, en base a la información a priori obtenida tras la caracterización de los parámetros

farmacocinéticos poblacionales en un grupo de pacientes de características similares a aquellos que se van a monitorizar. Existen en la literatura numerosos estudios de otros fármacos que han demostrado el beneficio que supone aplicar este tipo de herramientas durante la monitorización farmacocinética^{79,198}. Por este motivo en el presente estudio se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional que, aunque preliminar, por el escaso número de datos, puede ser el punto de partida para el desarrollo de un modelo en un futuro inmediato tras la inclusión de una mayor información experimental.

6.7.3 MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL

La metodología empleada en nuestro estudio para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional fue similar a la utilizada en la mayoría de artículos publicados^{196,199–204}. El método más ampliamente utilizado es el de efectos mixtos no lineales, bien con el programa NONMEM®^{200,202,204}, bien con el programa Monolix®¹⁹⁹. También encontramos dos estudios que utilizan un método no paramétrico, NPAG (*Non Parametric Adaptive Grid*) mediante el USC Pack®²⁰¹ o el BigNPAG²⁰³, y un estudio que utiliza el método iterativo en dos etapas¹⁹⁶. Los métodos más utilizados para la validación fueron los métodos gráficos y la técnica de bootstrap, al igual que en nuestro estudio.

El modelo estructural básico desarrollado fue un modelo de dos compartimentos con un proceso de eliminación lineal de acuerdo con una cinética de orden uno. Los estudios realizados por Meaguer et al¹⁹⁶ y Bhalodi et al²⁰³ coinciden con el nuestro en cuanto al grado de compartimentalidad, sin embargo otros estudios^{199–202,204,205} realizados en pacientes caucásicos y algunos japoneses indican que el modelo que mejor describe sus datos poblacionales es un modelo monocompartimental. Es obvio que cualquiera de los dos modelos constituye una aproximación a la realidad, pues cualquier fármaco tardará un tiempo desde que se absorbe hasta que alcanza los diferentes tejidos u órganos por bien perfundidos que estén, sin embargo, en el modelo monocompartimental se asume que el proceso de distribución es suficientemente rápido como para utilizar esta aproximación sin cometer errores. En todos los estudios realizados las muestras han sido obtenidas una vez alcanzado el estado estacionario, y esto no debería afectar a la velocidad de distribución. Sin embargo, el disponer de un menor número de muestras a lo largo del intervalo de administración podría dificultar el conocimiento del proceso de

distribución y enmascarar algún comportamiento. En nuestro estudio el número de muestras por paciente tras la administración iv fue de tres, pero distribuidas a lo largo de todo el intervalo posológico. El hecho de disponer de concentraciones en distintos tiempos de un paciente a otro y no a tiempos fijos, en los primeros instantes tras haber finalizado la infusión ha permitido caracterizar la fase de disposición rápida y ajustar un modelo bicompartimental, más en concordancia con el comportamiento farmacocinético real del fármaco. En el estudio de Mc. Gee et al.²⁰¹ se recogen 8 muestras de sangre por paciente y el modelo que mejor se ajusta es monocompartimental, sin embargo en él se estudió la cinética de linezolid tras su administración oral una vez al día o cada 12h, lo que podría explicar estas diferencias, dado que en el caso de la administración oral se requiere un diseño de muestreo más intensivo para poder caracterizar la fase de absorción además de las de disposición. En ausencia de ello y para poder estimar los parámetros farmacocinéticos más relevantes, como es el CL plasmático, una buena estrategia es recurrir al modelo más sencillo.

De acuerdo con el modelo desarrollado a partir de los datos de nuestro estudio, la cinética de eliminación de linezolid sigue un proceso lineal de orden uno, al igual que se observó en la mayoría de estudios publicados^{199-201,205}. Sin embargo, algunos estudios han observado una eliminación dosis-dependiente, como es el caso de Turnak et al (Abstr. 38th Intersci.Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 abst A51), que tras la administración de dosis crecientes de 200 a 600 mg de linezolid oral cada 12 horas durante 3 o 5 días, observaron un aumento más que proporcional de las concentraciones de fármaco. La no linealidad se atribuyó a una saturación de los mecanismos de eliminación no renal, de tal modo que el proceso global de eliminación se modelizó como la contribución de dos procesos paralelos, el de eliminación renal con cinética de orden uno y el de eliminación no renal con cinética de Michaelis-Menten. Posteriormente, Meaguer et al.¹⁹⁶ desarrollaron un modelo similar al de Turnak et al. a partir de los datos de un estudio realizado sobre 318 pacientes a los que se administró linezolid vo ó iv a dosis de 600 mg cada 12 horas. Bhalodi et al. modelizaron una cinética de eliminación no lineal tiempo dependiente, incorporando un compartimento de inhibición en el modelo, en el que las concentraciones alcanzadas en el mismo eran las responsables de la inhibición del Cl del linezolid hasta en un 85% ($\pm 12\%$) a lo largo del tiempo. La existencia de una vía de eliminación saturable es objeto de controversia en diversos estudios, estas diferencias podrían deberse a las distintas características de

las poblaciones incluidas en los diferentes estudios, pues este último está realizado sobre pacientes obesos, lo que podría explicar en parte las diferencias obtenidas, y también a diferencias en el diseño de los estudios, como el número de dosis previas recibidas por los pacientes y el funcionamiento basal de los principales órganos eliminadores (hígado y riñón), pues estos factores determinarían una mayor o menor acumulación del fármaco en el organismo, que podría contribuir a la saturación de su metabolismo. El número de datos experimentales de nuestro estudio fue inferior al de los estudios de Meagher et al. y Bhalodi et al., y aún siendo las dosis administradas las mismas, posiblemente ello fue la causa de no poder describir el proceso de eliminación mediante cualquiera de los modelos no lineales más complejos anteriormente propuestos.

En cuanto a la magnitud de los parámetros obtenidos, el volumen de distribución es similar al obtenido por Nguyen et al.¹⁹⁹ y algo superior al señalado por Mc Gee et al.²⁰¹, en los cuales tampoco influyó ninguna covariable de manera significativa en el modelo.

El CL total fue superior al obtenido en otros estudios de características similares, pese a que la edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio supera a la edad de los pacientes incluidos en el resto de estudios. Sin embargo, presenta una elevada variabilidad, por lo que habría que realizar un estudio incluyendo un mayor número de pacientes para poder reducir la variabilidad y comprender estas diferencias. No obstante, Bhalodi et al.²⁰³ y Meagher et al.¹⁹⁶ también obtienen un CL total ligeramente inferior al nuestro y superior al del resto de estudios. En este último estudio proponen como hipótesis de estas diferencias el posible papel que el estrés oxidativo podría jugar en el mayor CL de linezolid en pacientes críticos, aunque sería necesario realizar estudios más concretos que ayudaran a determinar si el metabolismo de linezolid se encuentra de verdad alterado en los pacientes críticos. En otros estudios proponen como posible mecanismo para explicar el mayor CL observado en pacientes con fibrosis quística la sobreexpresión de la glicoproteína P, que expulsaría al fármaco fuera de la célula incrementando así su eliminación^{206,207}.

Por otra parte, al realizar las simulaciones utilizando los parámetros del modelo farmacocinético final, los resultados de AUC/CMI que se obtuvieron fueron muy bajos en general, así como para la pauta posológica habitual de 600 mg/12h, lo que podría explicarse debido al elevado CL poblacional, y a su vez explicaría los bajos resultados

de efectividad obtenidos en pacientes con neumonía en nuestro estudio. Este aspecto debería ser investigado en profundidad en futuros estudios, pues si finalmente el CL se encuentra aumentado en pacientes críticos, quizá sería necesario aumentar la dosis en estos pacientes, con el fin de alcanzar el AUC/CMI necesario para lograr la efectividad deseada. De hecho, algunas GPC proponen la utilización de linezolid en perfusión continua (1200 mg/24h) en caso de infecciones de gravedad moderada o alta producidas por cepas de *S.sureus* con CMI de linezolid de 4 mg/L, o el acortamiento de los intervalos de administración (600 mg/8h) en pacientes con fibrosis quística o grandes quemados y cuando el filtrado glomerular es mayor de 80 mL/min, al menos durante las primeras 24-48h¹¹⁷, aunque sería necesario realizar ensayos clínicos controlados para que esta práctica clínica estuviera avalada por la evidencia científica.

El modelo desarrollado en el presente estudio únicamente admitió variabilidad interindividual en el CL sérico con un valor de 73,76%. La principal limitación práctica para la aplicabilidad del modelo con finalidad predictiva, es la elevada variabilidad interindividual y residual que presenta. No se han podido explicar parte de estas variabilidades tan elevadas, fundamentalmente la interindividual, con ninguna de las covariables bioquímicas y antropométricas seleccionadas, lo que limita su utilización en la práctica clínica. Entre los múltiples factores que podrían contribuir a la variabilidad interindividual cabría citar los siguientes:

- Factores demográficos como el peso corporal, superficie corporal, edad, sexo, raza.
- Factores ambientales como el tabaco, la dieta o la exposición a agentes contaminantes.
- El fenotipo genético, como el polimorfismo de enzimas implicadas en el metabolismo del fármaco.
- Factores terapéuticos, como interacciones con otros fármacos concomitantes.
- Factores patológicos, como la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática.
- Otros factores: influencia de ritmos circadianos, efecto de la dieta, etc...

Y entre los diferentes factores que pueden contribuir a la variabilidad residual destacan:

- Error analítico en la determinación de las concentraciones séricas.
- Error en los tiempos de muestreo registrados.

-Error en las dosis administradas.

-Error en el registro de los tiempos de administración.

De los distintos procesos de disposición del fármaco en el organismo, la eliminación (metabolismo y excreción) es uno de los que presenta mayor variabilidad interindividual. Esta variabilidad a menudo se explica, al menos en parte, debido a la distinta capacidad metabolizadora y excretora entre unos pacientes y otros. El linezolid es un fármaco que se excreta fundamentalmente por la orina en forma de metabolitos no activos, en su mayor parte, tras ser metabolizado en el hígado mediante un proceso de oxidación del anillo morfolínico de su estructura. Por este motivo las covariables seleccionadas para probar su inclusión en el modelo fueron parámetros clínicos que estuvieran relacionados con la funcionalidad hepática y renal y que además se determinaran de manera rutinaria en la práctica clínica. Se escogieron dos enzimas: GOT y GPT como marcadores de la función hepática, y el CL de creatinina, calculado a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault, y la urea, como marcadores de la función renal. Además también se recogieron covariables demográficas: edad, peso, sexo y talla para tratar de explicar la variabilidad interindividual.

Sin embargo, el reducido tamaño muestral para el análisis farmacocinético poblacional, debido a las dificultades encontradas en la obtención de muestras séricas en pacientes de edad avanzada y con una situación patológica comprometida, ha dificultado el desarrollo de un modelo farmacocinético con menor variabilidad interindividual y que incluyera las covariables clínicas seleccionadas. Las covariables de nuestro estudio presentan una elevada dispersión, tal y como se refleja en los valores de la amplitud intercuartil, pero ésta no explica las diferencias en las concentraciones séricas encontradas. De los 23 pacientes incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, tan sólo dos presentaron un CL de creatinina inferior a 30 mL/min, mientras que fueron cuatro los pacientes que presentaron un CL superior a 90 mL/min.

En el resto de estudios vemos que las covariables que con más frecuencia se incluyen en el modelo para explicar parte de la variabilidad interindividual son el peso, la edad y el CL de creatinina, que reducen la variabilidad interindividual del CL de linezolid y el peso, que reduce la variabilidad del volumen de distribución.

En el estudio de Nguyen et al.¹⁹⁹ por cada 10 kg de aumento de peso el CL aumenta en un 18,6%, mientras que por cada aumento de 10 años en la edad el CL de linezolid se reduce en un 11,1%. En el estudio realizado por Abe et al.²⁰⁰ el CL también se reduce con la edad y se incrementa con el peso de acuerdo a la ecuación 14:

$$Cl \left(\frac{l}{h} \right) = \theta_1 * \frac{Peso_j^{\theta_3}}{69,5} + \theta_4 * (110 - Edad) * (1 - Edad_j) + \theta_4 * 52 * Edad_j \quad \text{Ecuación 14}$$

Siendo:

Peso_j el peso corporal en kg del paciente j

Edad_j adopta el valor de 1 cuando la edad es ≥ 58 años y 0 en caso contrario.

En este mismo estudio el volumen de distribución se correlacionó con el peso de acuerdo a la ecuación 15:

$$Vd(l) = \theta_2 + \left(\frac{Peso_j}{69,5} \right)^{\theta_5} \quad \text{Ecuación 15}$$

En otro análisis farmacocinético poblacional realizado en 14 pacientes con bajo peso corporal y disfunción renal²⁰⁴, la covariables que finalmente se incluyeron en el modelo fueron el peso corporal total, la tasa de filtración glomerular, la hemoglobina y la alanina amino transferasa (ALT), las cuales influyeron en el CL de linezolid, mientras que el peso corporal fue la única covariable que influyó en el volumen de distribución.

La cirrosis grave (Child-Plugh grado C) también contribuyó, junto con el CL de creatinina, a reducir la variabilidad del CL en el estudio de farmacocinética/toxicodinámica realizado por Sasaki al.²⁰².

En base a la evidencia científica, pensamos que las covariables clínicas seleccionadas a priori en nuestro estudio fueron adecuadas, pero el número de pacientes y la variabilidad de sus características clínicas y demográficas no fueron suficientes para obtener un modelo que incluyese estas covariables como parámetros de regresión.

Por otra parte, la variabilidad interindividual obtenida en otros estudios también es elevada. En el estudio realizado por Abe et al.²⁰⁰ la variabilidad para el CL es de un 46,6%, a pesar de incluir el peso y la edad como parámetros de regresión. En el estudio de Boak et al.²⁰⁵ el CL de creatinina y el peso reducen la variabilidad del CL de un

52,2% a un 48,9%. Y en el estudio realizado por Nguyen et al.¹⁹⁹, en el que no se incluye ninguna covariable en el modelo, la variabilidad para el CL es de un 61,1%.

Además, la elevada carga asistencial del personal encargado de la extracción de las muestras séricas contribuye a que se produzcan errores en el registro de los tiempos de muestreo, en los horarios de administración de la medicación o incluso pequeños errores en la cantidad de dosis administradas, inherentes al propio diseño del estudio, que contribuyen a la elevada variabilidad residual obtenida en el modelo, de un 26,89%, frente a un 21,6% en el estudio de Tsuji et al.²⁰⁴ que también utiliza datos de concentración sérica procedentes de la rutina clínica, o un 8,14% obtenida en el estudio de Abe et al.²⁰⁰.

Los resultados obtenidos no permiten descartar la utilidad de monitorizar las concentraciones séricas y aplicar la farmacocinética clínica para ajustar la dosis en pacientes concretos, como pacientes críticos o aquellos con insuficiencia renal o hepática grave, tal y como sostienen algunos autores^{202,205}. De hecho, uno de los pacientes que se excluyó del estudio por presentar una Cmax demasiado elevada presentaba una función renal muy alterada. Creemos que sería interesante realizar en un futuro estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes para poder obtener un modelo farmacocinético poblacional aplicable en la práctica clínica. Además, sería de gran utilidad realizar estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos, contemplando la toxicidad hematológica, del tipo de los realizados por Boak et al.²⁰⁵ y Sasaki et al.²⁰² para optimizar el tratamiento de nuestros pacientes, reduciendo el riesgo de aparición de trombopenia.

6.8 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La inclusión de pacientes en nuestro estudio se realizó mediante muestreo no probabilístico, pero consecutivo, por lo que se considera libre de sesgos.

Una de las mayores dificultades encontradas a la hora de evaluar la adecuación a las GPC ha sido la ausencia de una guía de tratamiento antimicrobiano específica del centro, adecuada a la microbiología propia del hospital. Por ello se ha tenido que

realizar una búsqueda bibliográfica previa de las guías de tratamiento, para cada una de las indicaciones clínicas en las que se ha utilizado el linezolid, y en base a los resultados de dicha búsqueda y al criterio del investigador se ha seleccionado el tratamiento más adecuado en cada caso, que sirvió de referencia para decidir si el tratamiento empleado era el más adecuado o no. No obstante, se han utilizado como patrones de referencia guías elaboradas por sociedades científicas españolas, europeas o americanas de reconocido prestigio, y en todo momento se hace referencia a las guías clínicas con las que se contrasta el tratamiento. Por otra parte, a la hora de evaluar la adecuación del tratamiento a las GPC no se ha tenido en cuenta la duración del mismo, la realización de cultivos, la terapia de desescalonamiento, la duración del tratamiento o la terapia secuencial, aspectos que sería interesante evaluar en estudios futuros de adecuación a GPC.

Otra limitación del estudio de utilización es que, a pesar de recoger el servicio de ingreso del paciente, no se identificó la especialidad del médico prescriptor, que es de gran utilidad en auditorías de este tipo con el fin de conocer aquellas especialidades sobre las cuales deben ir dirigidas las actividades formativas e informativas derivadas de los resultados del estudio, pudiendo encontrar diferencias en la prescripción entre especialidades quirúrgicas y médicas en algunas ocasiones.

Sería muy interesante en un futuro realizar auditorías terapéuticas de este tipo de manera multidisciplinar, contando con un equipo integrado por médicos (farmacólogos clínicos, microbiólogos, internistas, etc...) y farmacéuticos, que aportaran sus diferentes puntos de vista, consensuando de manera previa el tratamiento más adecuado en función de la indicación clínica, las características de los pacientes y las resistencias propias del hospital. Por otra parte, la inclusión en este tipo de estudios de los clínicos y de los propios prescriptores implicados en el uso del fármaco en cuestión, dota de una mayor credibilidad y legitimidad a los resultados obtenidos, favoreciendo la adopción de medidas posteriores para la mejora en el uso del fármaco.

El número de pacientes incluidos en el estudio farmacocinético es pequeño. Sería necesario ampliar la muestra, una opción sería un estudio multicéntrico, con un diseño en el que sólo se extrajera una muestra de sangre por paciente, en diferentes instantes a lo largo del intervalo posológico, pero en el que se incluyeran cientos de pacientes, o bien mediante un diseño más riguroso en el que se pudieran extraer un mínimo de 4 ó 5

muestras de sangre por paciente en los momentos precisos, para poder obtener un modelo poblacional con capacidad predictiva que pudiera ser aplicado en farmacocinética clínica.

Entre las fortalezas destacar que el presente estudio nos permite conocer la utilización de linezolid en nuestro hospital, con el fin de diseñar un programa de optimización y racionalización del uso de éste y del tratamiento de las infecciones respiratorias e IPPB, centrándonos en aquellos aspectos en los que se ha detectado una peor adecuación. Es necesario difundir en nuestro medio estos resultados y en el caso de que se instaurara algún protocolo de utilización de linezolid o se adoptaran medidas para la optimización del uso de este fármaco sería pertinente evaluar de nuevo la utilización del mismo con el fin de conocer los resultados tras la aplicación de dichas medidas.

Por otro lado, el estudio aporta datos sobre la antibioticoterapia previa recibida por los pacientes, la terapia secuencial, efectividad, seguridad y farmacocinética, que complementan los resultados anteriores y podrían ayudar en investigaciones futuras en torno al linezolid.

Conclusiones

7. CONCLUSIONES

- En un 70,2% de los casos la prescripción de linezolid no se adecuó a las indicaciones recogidas en su ficha técnica, sin embargo, tan sólo en un 19% de los casos no se adecuó a las recomendaciones de las GPC y en un 35,7% no se cumplió adecuadamente el “protocolo” de restricción de uso aprobado en el HCDGU.
- La principal causa de inadecuación a la ficha técnica fue la utilización de linezolid en infecciones respiratorias no documentadas como neumonía, seguida de las IPPB sin confirmación microbiológica previa.
- Dentro de las infecciones respiratorias no documentadas como neumonía destaca la utilización de linezolid en el tratamiento de la reagudización de la EPOC, indicación que tampoco se contempla en las GPC, a diferencia de lo que ocurre en las IPPB, pues a pesar de no adecuarse a la ficha técnica si se encuentran respaldadas por la evidencia científica recogida en las GPC, por lo que sería conveniente la actualización de la ficha técnica en este aspecto.
- Desde un punto de vista farmacológico, un 43,8% de los casos de no adecuación a las GPC se debió a la utilización de linezolid en vez de vancomicina, a pesar de ser la primera opción recomendada en la guía y del aislamiento de cocos Gram + sensibles a vancomicina.
- En nuestro estudio se observa una infrautilización de los antibióticos glucopeptídicos sin justificación aparente, como insuficiencia renal o el aislamiento de SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$.
- De todos los cocos Gram + aislados, un 9,5% fueron resistentes a linezolid, siendo todos ellos sensibles a vancomicina.
- Tan sólo en un 18,5% de los casos que iniciaron tratamiento con linezolid intravenoso se realizó una terapia secuencial a vía oral, a pesar de que en el 43% de los casos se toleraba la vía oral, con las ventajas que ésta hubiera aportado, como la posibilidad de evitar problemas de infecciones relacionadas con la contaminación de accesos venosos o la continuación del tratamiento de manera ambulatoria.

- La efectividad clínica global se alcanzó en un 60,4% de los casos y la efectividad microbiológica en un 76,5% de los mismos, obteniendo mejores resultados de efectividad clínica en las IPPB que en las infecciones respiratorias.
- Entre los pacientes en tratamiento con linezolid durante más de diez días fue cinco veces más frecuente la aparición de alguna sospecha de reacción adversa a linezolid, destacando que en un 9,5% de los casos se documentó en la historia clínica la suspensión del tratamiento con linezolid debido a una sospecha de reacción adversa al mismo: cinco casos de trombopenia, un caso de hiponatremia, un caso de neuropatía periférica y un caso de intolerancia.
- En un 17,9% de casos no se realizaron hemogramas de control semanales durante el tratamiento con linezolid, como se indica en la ficha técnica como medida de seguridad.
- El modelo farmacocinético obtenido muestra una distribución bicompartimental, con cinética de eliminación lineal y una elevada variabilidad interindividual que hace que no sea adecuada su utilización en la práctica clínica con finalidad predictiva. No obstante, dicha variabilidad pone de manifiesto la utilidad de monitorizar las concentraciones séricas de linezolid y aplicar la farmacocinética clínica para ajustar la dosis en pacientes concretos, como los pacientes críticos.
- Este estudio de utilización nos permite conocer el uso de linezolid en la práctica clínica, detectando posibles áreas de mejora, por lo que se considera necesario difundir los resultados obtenidos en nuestro medio, como parte de los programas para la optimización y racionalización de la terapéutica antimicrobiana, al objeto de retardar, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias mejorando la práctica clínica habitual. Por otro lado, se plantea la conveniencia de realizar nuevas auditorias terapéuticas con equipos multidisciplinares para evaluar los resultados de las medidas adoptadas.

Resumen

8. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El linezolid es un antibiótico perteneciente al grupo de las oxazolidinonas cuya comercialización se aprobó en el año 2001. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas, presentando un efecto fundamentalmente bacteriostático frente a la gran mayoría de microorganismos sensibles. Su espectro de actividad se dirige hacia bacterias grampositivas, especialmente cocos grampositivos, incluidos los multirresistentes (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, etc...). Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para estafilococos y enterococos son: sensibles ≤ 4 mg/L y resistentes > 4 mg/L.

Desde un punto de vista farmacocinético se caracteriza por presentar una elevada biodisponibilidad tras su administración oral, de un 100%, con una velocidad de absorción rápida. Se distribuye ampliamente a tejidos, con un volumen de distribución (Vd) medio en adultos sanos de unos 50 L. El metabolismo se realiza en un 60% por vía hepática, mediante oxidación no microsomal, dando lugar a dos metabolitos inactivos que se excretan predominantemente por orina. En torno a un 30% de la dosis se excreta por orina de forma inalterada. Presenta una vida media de eliminación en torno a 5h (3,5h a 6h), por lo que el estado de equilibrio estacionario se alcanza a los dos o tres días de iniciarse la administración o incluso antes. Diversos estudios ponen de manifiesto la presencia de variabilidad farmacocinética de linezolid en distintos grupos de pacientes (pacientes ancianos, pacientes con alteraciones renales o hepática, pacientes críticos, etc...) por lo que la monitorización farmacocinética de linezolid podría ser de utilidad.

La pauta posológica habitual, para las distintas indicaciones aprobadas en la ficha técnica de la AEMPS, es de 600 mg/12h. Estas indicaciones son: neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o sospecha de que están causadas por bacterias gram positivas sensibles a linezolid, e infecciones de piel y partes blandas (IPPB), sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias gram positivas sensibles a linezolid.

El análisis de las diferentes guías de práctica clínica (GPC) para el tratamiento de la neumonía y de las IPPB muestra que el linezolid ocupa un lugar destacado en la terapéutica de estas patologías, siempre y cuando existan factores de riesgo que hagan sospechar de una posible colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM). Sin embargo, este lugar también es compartido, en muchos de los casos, por los antibióticos glucopeptídicos (vancomicina y teicoplanina). Varios metaanálisis realizados hasta la fecha ponen de manifiesto la mayor eficacia de linezolid en el caso de algunas IPPB, pero revelan que la eficacia para el tratamiento de la neumonía pudiera ser similar al comparar linezolid *versus* vancomicina o teicoplanina.

Por otra parte, el hecho de ser un antibiótico relativamente nuevo, útil en infecciones graves con elevada mortalidad (Ej: neumonía por SARM) hace que se plantee la necesidad de controlar su uso, con el fin de evitar la aparición de resistencias. Así, la comisión de infección hospitalaria, profilaxis y política antibiótica de los hospitales restringe su uso a determinadas indicaciones.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Estudiar la utilización de linezolid en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”: adecuación a ficha técnica, guías de práctica clínica y documento de restricción de uso en el hospital.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la efectividad clínica y microbiológica de linezolid
- Evaluar la seguridad de linezolid
- Estudiar la farmacocinética de linezolid

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio unicéntrico de utilización de un medicamento, prospectivo, de prescripción-indicación, con auditoria terapéutica y análisis de consumo.

Para la consecución del objetivo principal se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes ingresados en el hospital que iniciaron tratamiento con linezolid durante el

periodo de recogida de datos del estudio (1 de enero de 2012 a 30 de junio de 2012). El estudio de efectividad clínica se llevó a cabo en aquellos pacientes que recibieron al menos tres días de tratamiento con linezolid. El estudio de la efectividad microbiológica se realizó en aquellos pacientes en los que se aisló el agente causal antes de iniciar o durante el tratamiento con linezolid, y en los que se disponía, además, de cultivos al finalizar el tratamiento. El estudio de seguridad se realizó sobre toda la muestra estudiada. En el estudio farmacocinético sólo se incluyó a aquellos pacientes que, después de ser debidamente informados, bien ellos o bien sus familiares legalmente autorizados, dieron su consentimiento para participar en el mismo.

Los datos demográficos, clínicos y microbiológicos para el estudio de utilización, efectividad y seguridad, así como los datos antropométricos y parámetros bioquímicos (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, urea y creatinina sérica) utilizados en el análisis farmacocinético, fueron recogidos mediante la consulta en la historia clínica del paciente, anotando los mismos en un cuaderno de recogida de datos. Toda la información fue tratada de manera anónima y confidencial, cumpliendo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de “Protección de Datos de Carácter Personal”.

Se recogieron todas las sospechas de reacciones adversas a linezolid a partir de la historia clínica de los pacientes, utilizando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado (utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia) para determinar la relación de causalidad entre éstas y el fármaco.

Para la determinación de las concentraciones séricas de linezolid utilizadas en el estudio farmacocinético, se validó un método analítico de cromatografía líquida de alta resolución, de acuerdo a las normas de la FDA para ensayos bioanalíticos.

Para estudiar la farmacocinética del linezolid se construyó un modelo poblacional con los pacientes que decidieron voluntariamente participar en el estudio. Para ello fue necesaria la obtención de tres o cuatro muestras de sangre venosa, dependiendo de que la administración del medicamento fuese intravenosa u oral, en los siguientes instantes: 10 minutos tras finalizar la infusión, 6h y 12h desde el inicio de la misma. En el caso de la administración oral los tiempos de muestreo seleccionados fueron los siguientes: 1h, 2h, 6h y 12h tras la administración. Las muestras se extrajeron en cualquier intervalo posológico durante el curso del tratamiento, siempre y cuando se hubiera alcanzado el

estado estacionario. Se consideró que se había alcanzado el estado estacionario cuando el paciente llevaba al menos dos días en tratamiento con linezolid.

La construcción del modelo cinético poblacional se realizó utilizando el método de efectos mixtos no lineales, mediante el programa Nonmem[®].

Se realizó una estadística descriptiva, seleccionando para ello los índices estadísticos más adecuados en función de la asunción o no de normalidad y de las características de las variables estudiadas.

Para realizar comparaciones entre grupos se emplearon las técnicas estadísticas más idóneas en cada caso, teniendo en cuenta las características de las variables comparadas. El nivel de significación elegido fue de $p \leq 0,05$. El programa utilizado para el análisis fue el SPSS[®] versión 15.

RESULTADOS

Ochenta y cuatro pacientes iniciaron tratamiento con linezolid durante el periodo de seguimiento del estudio, 47,6% mujeres, con una mediana de edad de 79,5 años (IQR 15,21), superior a la del resto de estudios de utilización realizados hasta la fecha. El motivo de ingreso más frecuente obedeció a causas respiratorias, quirúrgicas e IPPB. El servicio que más tratamientos inició fue el de medicina interna, seguido de la UCI, traumatología y ortopedia y cirugía general.

La mediana de duración del tratamiento fue de 9 días (IQR 8,00), siendo la vía i.v la principal ruta de administración elegida para iniciar el tratamiento (96,4%), aplicándose la terapia secuencial en un 18,5% de los casos. En un 7,14% (n=6) de los casos se superaron los 28 días de duración máxima de tratamiento recomendada en la ficha técnica.

Un 78% (n=64) de los tratamientos se iniciaron de forma empírica, sin antibiograma previo, frente a un 22% (n=18) de tratamientos dirigidos. Se realizó desescalada del tratamiento en un 9,5% (n=8) de los casos.

En la mayoría de los casos, 81,7% (n=67), el linezolid no fue el tratamiento antibiótico elegido de inicio, sino que se utilizó en segundo, tercer e incluso cuarto escalón. Sin embargo, sólo en un 17,9% (n=12) de casos se utilizó vancomicina previamente a linezolid, siempre en combinación con otros antibióticos.

En base a su localización, la mayoría de infecciones fueron de origen respiratorio, seguidas de las IPPB y, en mucha menor medida, las infecciones de prótesis, infecciones del SNC, sepsis, osteomielitis, absceso pulmonar, infecciones urinarias, bacteriemia, pancreatitis e infecciones no localizadas. Hubo dos casos de utilización de linezolid como profilaxis quirúrgica.

En la inmensa mayoría de pacientes se realizó algún cultivo antes o durante el tratamiento con linezolid, 90,2%. Los microorganismos que se aislaron con más frecuencia fueron *Candida albicans*, SARM y *Pseudomonas aeruginosa*. Se aislaron cocos Gram + en un 40,2% de los casos (n=33), y SARM en un 16,9% (n=14) de los casos. Un 9,5% (n=4) de los cocos Gram + aislados fueron resistentes a linezolid, y todos ellos fueron sensibles a vancomicina.

En un 35,71% (n=30) de casos no se cumplió adecuadamente el protocolo de restricción de uso de linezolid aprobado en el hospital, fundamentalmente por omisión de la petición bajo el protocolo, o petición con posterioridad al inicio del tratamiento con linezolid. Así mismo, se encontraron un 20,2% (n=16) casos de discrepancias entre el motivo de solicitud señalado en la hoja de petición de antibióticos de uso restringido y la indicación reflejada en la historia clínica del paciente, lo que podría evitarse mediante un sistema de prescripción electrónica y validación del tratamiento previa a la dispensación.

Se ha encontrado un elevado porcentaje de falta de adecuación a la ficha técnica del linezolid, 70,2% (n=59) debido, en su mayoría, 72,9 % (n=43) a la utilización del mismo para alguna indicación no contemplada en la ficha técnica: infección respiratoria distinta a la neumonía (n=14), IPPB sin confirmación microbiológica previa y/o con sospecha de coinfección por microorganismos Gram - sin utilizar antes otras alternativas disponibles (n=12), infección de prótesis (n=2), sepsis (n=4), absceso cerebral (n=1), absceso pulmonar (n=1), osteomielitis (n=1), infección no localizada (n=2), profilaxis quirúrgica (n=2), bacteriemia (n=1), meningitis (n=1), infección urinaria (n=1) y cerebritis (n=1). No obstante, la gran mayoría de estas indicaciones se encuentran avaladas por la evidencia científica.

En un 5,1% (n=3) de los casos el motivo de no adecuación a la ficha técnica fue la ausencia de realización hemogramas de control semanales. El resto de casos presentaron varios motivos de no adecuación a la ficha técnica simultáneamente. En un 11,9% (n=7)

la ausencia de indicación recogida en la ficha técnica (IPPB-n=3-infección respiratoria distinta a neumonía-n=2-infección de prótesis-n=1-y absceso pulmonar-n=1-) y la no realización de hemogramas semanales; en un 6,8% (n=4) la ausencia de indicación recogida en ficha técnica (infección de prótesis-n=2-absceso cerebral-n=1- y osteomielitis-n=1-), la no realización de hemogramas semanales y una duración de tratamiento superior a 28 días; en un 1,7% (n=1) la ausencia de indicación recogida en ficha técnica (pancreatitis postquirúrgica) y una duración de tratamiento superior a 28 días y finalmente en un 1,7% (n=1) la la ausencia de hemogramas semanales y una duración de tratamiento superior a 28 días.

En un 19% (n=16) de los casos la utilización de linezolid no se adecuó a lo establecido en las GPC por las siguientes causas: ausencia de indicación en base a las recomendaciones de las guías (56,2%; n=9) y no utilización de vancomicina de manera previa a pesar de ser la primera alternativa contemplada en la GPC (43,8; n=7). Las indicaciones más frecuentes para las cuales la utilización de linezolid no se adecuó a las GPC fueron la reagudización de EPOC y la profilaxis quirúrgica.

Se evaluó la efectividad clínica en 53 pacientes, logrando la curación clínica en el 60,4% (n=32) de los mismos. El número de pacientes microbiológicamente evaluables fue bastante inferior (n=17), debido principalmente a la ausencia de cultivos y/o del aislamiento de cocos gram positivos, lográndose la negativización del cultivo en el 76,5% (n=13) de los casos.

Un 48,8% (n=41) de los pacientes presentaron una o mas sospechas de reacciones adversas a medicamentos, el 95,4% de las cuales fueron clasificadas como posibles según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado y el 4,6% como probables. Un 49,2% de las mismas se consideraron graves/moderadas de acuerdo a la clasificación de las OMS (anemia, trombocitopenia y polineuropatía periférica), y el resto se consideraron leves. En un 9,5% de los casos se decidió suspender el tratamiento como consecuencia de la aparición de una o más sospechas de reacciones adversas a linezolid. Entre los pacientes con una duración del tratamiento superior a 10 días fue 5,6 veces más frecuente la aparición de alguna sospecha de reacción adversa a linezolid (OR=5,56; IC 95%: 2,2-14,2).

Para el estudio farmacocinético se obtuvieron un total de 77 concentraciones plasmáticas correspondientes a 26 pacientes distintos. La mediana de la concentración

mínima (C_{min}) obtenida fue de 3,65 µg/mL (IQR 6,32) y la de la concentración máxima (C_{max}) fue de 12,36 µg/mL (IQR 7,97).

El modelo que mejor describió el comportamiento farmacocinético del linezolid en la población de estudio fue un modelo abierto de dos compartimentos, con cinética de incorporación de orden cero y eliminación de acuerdo con un proceso cinético de orden uno. Con un volumen de distribución en el compartimento central de 45 L (CV 5,6%), un CL de distribución de 4,09 l/h (CV 30,81%) y un CL total de 8,39 l/h (CV 17,28%). La variabilidad interindividual asociada al CL fue de un 73,76% y la residual de un 26,89%.

CONCLUSIONES

- En un 70,2% de los casos la prescripción de linezolid no se adecuó a las indicaciones recogidas en su ficha técnica, sin embargo, tan sólo en un 19% de los casos no se adecuó a las recomendaciones de las GPC y en un 35,7% no se cumplió adecuadamente el “protocolo” de restricción de uso aprobado en el HCDGU.
- La principal causa de inadecuación a la ficha técnica fue la utilización de linezolid en infecciones respiratorias no documentadas como neumonía, seguida de las IPPB sin confirmación microbiológica previa.
- Dentro de las infecciones respiratorias no documentadas como neumonía destaca la utilización de linezolid en el tratamiento de la reagudización de la EPOC, indicación que tampoco se contempla en las GPC, a diferencia de lo que ocurre en las IPPB, pues a pesar de no adecuarse a la ficha técnica si se encuentran respaldadas por la evidencia científica recogida en las GPC, por lo que sería conveniente la actualización de la ficha técnica en este aspecto.
- Desde un punto de vista farmacológico, un 43,8% de los casos de no adecuación a las GPC se debió a la utilización de linezolid en vez de vancomicina, a pesar de ser la primera opción recomendada en la guía y del aislamiento de cocos Gram + sensibles a vancomicina.
- En nuestro estudio se observa una infrautilización de los antibióticos glucopeptídicos sin justificación aparente, como insuficiencia renal o el aislamiento de SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ µg/mL.

- De todos los cocos Gram + aislados, un 9,5% fueron resistentes a linezolid, siendo todos ellos sensibles a vancomicina.
- Tan sólo en un 18,5% de los casos que iniciaron tratamiento con linezolid intravenoso se realizó una terapia secuencial a vía oral, a pesar de que en el 43% de los casos se toleraba la vía oral, con las ventajas que ésta hubiera aportado, como la posibilidad de evitar problemas de infecciones relacionadas con la contaminación de accesos venosos o la continuación del tratamiento de manera ambulatoria.
- La efectividad clínica global se alcanzó en un 60,4% de los casos y la efectividad microbiológica en un 76,5% de los mismos, obteniendo mejores resultados de efectividad clínica en las IPPB que en las infecciones respiratorias.
- Entre los pacientes en tratamiento con linezolid durante más de diez días fue cinco veces más frecuente la aparición de alguna sospecha de reacción adversa a linezolid, destacando que en un 9,5% de los casos se documentó en la historia clínica la suspensión del tratamiento con linezolid debido a una sospecha de reacción adversa al mismo: cinco casos de trombopenia, un caso de hiponatremia, un caso de neuropatía periférica y un caso de intolerancia.
- En un 17,9% de casos no se realizaron hemogramas de control semanales durante el tratamiento con linezolid, como se indica en la ficha técnica como medida de seguridad.
- El modelo farmacocinético obtenido muestra una distribución bicompartimental, con cinética de eliminación lineal y una elevada variabilidad interindividual que hace que no sea adecuada su utilización en la práctica clínica con finalidad predictiva. No obstante, dicha variabilidad pone de manifiesto la utilidad de monitorizar las concentraciones séricas de linezolid y aplicar la farmacocinética clínica para ajustar la dosis en pacientes concretos, como los pacientes críticos.
- Este estudio de utilización nos permite conocer el uso de linezolid en la práctica clínica, detectando posibles áreas de mejora, por lo que se considera necesario difundir los resultados obtenidos en nuestro medio, como parte de los programas para la optimización y racionalización de la terapéutica antimicrobiana, al objeto de retardar, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias mejorando la práctica clínica habitual. Por otro lado, se plantea la conveniencia de realizar nuevas auditorias terapéuticas con equipos multidisciplinares para evaluar los resultados de las medidas adoptadas.

Summary

9. SUMMARY

INTRODUCTION

Linezolid is an oxazolidinone-class antibiotic first approved to market in 2001. It inhibits bacterial protein synthesis, having mainly bacteriostatic effect against the vast majority of susceptible organisms. It is active against gram-positive bacteria, especially gram-positive cocci, including multidrug resistant strains (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, etc ...). The cutoffs of the minimum inhibitory concentration (MIC) established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Assessment (EUCAST) for staphylococci and enterococci are: sensitive ≤ 4 mg / L and resistant > 4 mg / L.

Pharmacokinetically, it is characterized by a rapid and complete absorption after oral administration. It is widely distributed into tissues with an average volume of distribution (Vd) in healthy adults of about 50 L. Around 60% of the dose is metabolized by a hepatic nonmicrosomal oxidation, giving rise to two inactive metabolites excreted predominantly in urine. Approximately one third of the dose is excreted in urine unchanged. As the elimination half-life averages 5 hours (3.5 hours to 6 hours), the steady state is reached within two or three days after the initial administration, or sooner. Several studies reveal the presence of pharmacokinetic variability of linezolid in different groups of patients (elderly patients, patients with renal or hepatic disorders, critically ill patients, etc ...), which is why monitoring its serum levels may be useful.

The usual linezolid dosage regimen is 600 mg every 12 hours, for the indications approved in the product labeling issued by The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Those indications are: nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia, proven or strongly suspected to be caused by gram-positive bacteria sensitive to linezolid, and infections of skin and soft tissue (SSTIs), when microbiological testing shows that the infection is caused by susceptible bacteria.

The analysis of the different recommendations summarized in the clinical practice guidelines (CPGs) for the treatment of pneumonia and skin and soft tissue infections, shows that linezolid plays an important role in the therapy of these diseases, especially in the presence of risk factors for possible methicillin -resistant *Staphylococcus aureus*

(MRSA) colonization. Nevertheless, in many cases this role is equally shared between linezolid and glycopeptide antibiotics (vancomycin and teicoplanin). Several metaanalyses performed to date highlight the greater efficacy of linezolid in some SSTIs cases, but suggest that the efficacy for the treatment of pneumonia could be similar to that of vancomycin or teicoplanin.

On the other hand, linezolid is a relatively new antibiotic, useful in different severe infections with high mortality rates, like in pneumonia caused by MRSA. This raises the need to control its use, in order to prevent the emergence of linezolid resistant microorganisms. Thus, the Committees on Hospital Infection, Prophylaxis and Antibiotics Policy decided to restrict its use to certain indications and situations.

OBJECTIVES

MAIN OBJECTIVE

- To study the clinical use of linezolid in the Central Hospital of Defense "Gómez Ulla" regarding compliance with the drug labeling and with clinical practice guidelines recommendations as well as with the indications approved by the Committee on Hospital Infection, Prophylaxis and Antibiotics Policy.

SECONDARY OBJECTIVES

- To evaluate linezolid's clinical and microbiological effectiveness.
- To evaluate linezolid's tolerability.
- To study linezolid's pharmacokinetics.

MATERIALS AND METHODS

It was a prospective, indication-prescription single-center study, with therapeutic audit and analysis of consumption.

To achieve the main objective, all patients admitted to the hospital who initiated treatment with linezolid during the data collection period were included. The linezolid's clinical effectiveness was evaluated in those patients who were treated with linezolid for at least three days. The microbiological effectiveness of linezolid was assessed in each case in which the causative agent was isolated before or during the treatment and in

which culture results were provided at the end of the treatment. For the safety study, the entire sample was included. Finally, the pharmacokinetic study was limited to those patients able to provide consent, either personally or through a legally authorized representative, after being properly informed about the study.

Patient data for the drug utilization study, as well as for the effectiveness, safety and pharmacokinetic studies (demographic, clinical, microbiological, anthropometric and biochemical data) were collected from the medical records and written down into the case report forms. All the information was treated anonymously and confidentially, complying with the provisions of Law 15/1999 of December 13 on "Personal data protection".

All suspected adverse reactions to linezolid were collected from the medical records, using the modified Karch-Lasagna algorithm (used by the Spanish Pharmacovigilance System) for causality assessment.

Serum linezolid concentrations were analyzed by high performance liquid chromatography using a validated analytical method, according to the FDA standards for bioanalytical assays.

To study the pharmacokinetics of linezolid, a population pharmacokinetic model with the patients who consented to participate in the study was developed, using the nonlinear mixed effects method implemented in the Nonmem® program. It was necessary to obtain three or four venous blood samples from each patient, depending on whether the administration route was intravenous or oral, in the following fashion: 10 minutes after completion of the infusion and 6 h and 12 h after the beginning of the infusion. For oral administration, selected sampling times were: 1 h, 2 h, 6 h and 12 h after the administration. Samples were collected at any dosage interval during the course of treatment, as long as the steady-state had previously been reached. It was considered that the steady state was reached in all patients who had been treated with linezolid for at least two days before sampling time.

A descriptive statistic analysis was conducted choosing the most adequate statistical indices in accordance with normality test results and the characteristics of the studied variables.

For comparisons between groups, most suitable statistical analyses were performed in each case, taking into account the characteristics of the compared variables. The chosen significance level was $p \leq 0.05$. The program used for the statistical analysis was the SPSS version 15.

RESULTS

Eighty-four patients started treatment with linezolid during the follow up period of the study, 47.6 % of them women, with a median age of 79.5 years (IQR 15.21), superior to that of the rest of utilization studies carried out to date. The greatest number of hospital admission were due to respiratory, surgical and SSTIs causes. Most linezolid treatments were initiated at the Internal Medicine Department, followed by the Intensive Care Unit (ICU), Trauma and Orthopedics and General Surgery Departments.

The median duration of treatment was 9 days (IQR 8.00). The main route of administration chosen to start treatment was intravenous route (96.4 %), applying the sequential therapy in 18.5% of cases. The maximum treatment duration of 28 days recommended in the labeling was exceeded in 7.14% (n=6) of cases.

A 78% (n = 64) of treatments were started empirically, without antibiogram, compared to 22% (n=18) of targeted treatments. Discontinuation of the treatment happened in 9.5% (n = 8) of cases.

In most cases, 81.7% (n = 67), linezolid was not chosen as first line treatment, but second, third and even fourth one. However, only in 17.9 % (n = 12) of cases vancomycin was used previously to linezolid and always in combination with other antibiotics.

Regarding the infection site, most infections were of respiratory origin, followed by SSTIs and, in lesser proportion, prosthetic infections, central nervous system infections, sepsis, osteomyelitis, lung abscess, urinary tract infections, bacteremia, pancreatitis and infections of unknown origin. There were two cases of clinical use of linezolid as surgical prophylaxis.

In the vast majority of patients (90.2%), a culture results were provided before or during the treatment with linezolid. Most frequently isolated microorganisms were *Candida albicans*, *MRSA* and *Pseudomonas aeruginosa*. Gram-positive cocci were isolated in

40.2 % of cases (n = 33), and *MRSA* in 16.9 % (n = 14) of cases. In four cases (9.5%) Gram-positive cocci isolates were resistant to linezolid, all of them being sensitive to vancomycin.

The order forms for restricted linezolid use, implemented by the hospital, were not properly used in 35.71 % of cases (n = 30), either due to omission of the standard request procedure or due to the fact that the therapy had already been started before the order was placed. Likewise, in 20.2 % (n = 16) of cases discrepancies were detected between the clinical indication marked in the order form and the clinical indication found in the medical history of the patient. This could be avoided, in part, by implementing an electronic prescription system with treatment validation by the pharmacist prior to dispensing.

In 70.2 % (n = 59) of cases, the clinical use of linezolid was not in accordance with the drug labeling, mostly (72.9%, n=43) because of its use for clinical indications not stipulated in it, like in respiratory infections other than pneumonia (n=14), SSTIs lacking microbiological confirmation and / or suspicion of co-infection with Gram negative microorganisms without first exploiting other available alternatives (n = 12), prosthetic infection (n = 2), sepsis (n = 4), brain abscess (n = 1), lung abscess (n = 1), osteomyelitis (n = 1), infection of unknown origin (n = 2), surgical prophylaxis (n = 2), bacteremia (n = 1), meningitis (n = 1), urinary tract infection (n = 1) and cerebritis (n = 1). However, the vast majority of these indications are supported by scientific evidence.

In 5.1% (n = 3) of cases, the reason why linezolid clinical use was not in accordance with the labeling was the lack of weekly blood count controls. The remaining cases simultaneously presented two or more previously listed reasons for the labeling incompliance: the use in indication not approved in the labeling (SSTIs-n = 3- respiratory infection other than pneumonia -n = 2-prosthetic infection -n = 1- and lung abscess -n = 1-) and the lack of weekly blood count controls (11.9%, n=7); the use for an indication not approved in the labeling (prosthetic infection -n = 2-, brain abscess -n = 1-, osteomyelitis -n = 1-), the lack of weekly blood count controls and duration of treatment longer than 28 days (6,8%, n=4); the use for an indication not approved in the labeling (postsurgical pancreatitis) and duration of treatment longer than 28 days and finally the lack of weekly blood count controls and treatment lasting more than 28 days, both in 1.7% (n=1) of cases.

Only in 19% (n = 16) of cases the use of linezolid was not adapted to the CPGs recommendations, for the following reasons: use for a clinical indication not stipulated in the CPGs (56.2 %; n = 9) and linezolid prescription prior to vancomycin, recommended as the first line therapy in the CPGs (43.8%; n = 7). The most frequent indications for which the clinical use of linezolid was not in accordance with the CPGs recommendations were exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and surgical prophylaxis.

The clinical effectiveness was evaluated in 53 patients, achieving clinical cure in 60.4% (n = 32) of them. The number of microbiologically evaluable patients was significantly lower (n = 17), mainly due to the lack of cultures and / or isolation of Gram positive cocci, achieving culture negativization in 76.5 % (n = 13) of cases.

Forty-one patients (48.8%) had one or more suspected adverse drug reactions, 95.4 % of which were classified as possible, according to the modified Karch-Lasagna algorithm, and 4.6% as probable. A 49.2 % of them were considered severe / moderate according to the classification of the World Health Organization (WHO): anemia, thrombocytopenia and peripheral polyneuropathy, while the rest were considered mild. Discontinuation of the treatment occurred in 9.5% of cases, as a result of the appearance of one or more suspected adverse reactions to linezolid. Suspected adverse reactions related to this drug, were found to be 5.6 times more frequent in patients treated with linezolid for more than 10 days (OR = 5.56; 95% CI 2.2 to 14.2).

A total of 77 plasma samples, corresponding to 26 different patients, were collected for the pharmacokinetic study. The median of minimum plasma concentrations (C_{min}) was 3.65 $\mu\text{g/mL}$ (IQR 6.32) and the median of maximum concentrations (C_{max}) was 12.36 $\mu\text{g/mL}$ (IQR 7.97).

The model that best described the pharmacokinetic of linezolid in the study population was a two-compartment model with first order kinetics elimination process. The volume of distribution in the central compartment was 45 L (CV 5.6%), the clearance distribution was 4.09 L/h (CV 30.81 %) and the total clearance was 8.39 L/h (CV 17.28 %). The interindividual variability associated with the total clearance was 73.76 % and the residual variability was 26.89%.

CONCLUSIONS

- The clinical use of linezolid was not in compliance with the drug labeling in 70.2% of cases, with CPGs recommendations only in 19% of cases and with the official order form for the restricted antibiotics use, implemented by the hospital, in 35.7% of cases.
- The main reason for the incompliance with the drug labeling was linezolid's use for clinical indications not stipulated in it, like respiratory infections other than pneumonia and SSTIs lacking microbiological confirmation.
- Within respiratory infections other than pneumonia, stands out the use of linezolid in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), not stipulated in the CPGs. The case of SSTIs is different, because, although the use of linezolid is not approved for this indication, enough clinical evidence is now available to support its use in these kind of infections. Therefore, the inclusion of this indication in the drug labeling should be considered.
- From a pharmacological point of view, 43.8 % of cases of incompliance with CPGs recommendations were related to the use of linezolid instead of vancomycin as the first line treatment, even in presence of vancomycine-sensitive gram-positive cocci isolates.
- Our study reveals underuse of glycopeptide antibiotics without apparent justification, as in the case of renal failure or *MRSA* isolates with MIC of vancomycin ≥ 1.5 ug/mL.
- A 9.5% of all isolated gram positive cocci were resistant to linezolid and all of them were vancomycin sensitive.
- Only 18.5 % of patients who had initiated intravenous treatment with linezolid went on to sequential oral therapy, although in terms of tolerability, oral route of administration could have been employed in 43% of cases, avoiding problems related to venous access contamination or giving possibility of treatment continuation on an outpatient basis.
- The overall clinical effectiveness was achieved in 60.4% of cases and microbiological effectiveness in 76.5 % of them. The clinical effectiveness

results in skin and soft tissue infections were better than in respiratory infections.

- Among patients treated with linezolid for more than ten days, suspected adverse reactions were found to be 5.6 times more frequent than in those treated for a shorter period of time. In 9.5% of cases, linezolid treatment was discontinued due to a suspected adverse reaction: five cases of thrombocytopenia, one case of hyponatremia, one case of peripheral neuropathy and one case of drug intolerance.
- Weekly blood count monitoring, recommended as a myelosuppression precautionary measure, was missing in 17.9% of cases.
- Obtained pharmacokinetic model shows a bicompartimental distribution, with first order elimination kinetics and high interindividual variability, that makes it useless for predictive purpose in clinical environment. However, this variability justifies the need for monitoring linezolid serum concentrations and applying clinical pharmacokinetics tools to adjust the dosage regimen in individual patients, like in those critically ill.
- This study allows us get insight into the use of linezolid in clinical practice, identifying possible areas of improvement. Therefore, we consider necessary the inclusion of our results in the antibiotic stewardship programs, in order to, as much as possible, slow down the emergence of bacterial resistance by improving routine clinical practice. The study also suggests that performing new therapeutic audits with multidisciplinary teams may be beneficial for the assessment of the results of the measures taken.

Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Laporte JR, Tognoni G. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2ª Edición. Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
2. Altimiras J, Bautista J, Puigventós. *Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos*. En: Bonal J, Dominguez-Gil A, Cinta M, Napal V, Valverde E, editores. *Farmacia Hospitalaria*. Tomo I. España: SCM, S.L. (Doyma); 2002.p. 541-573.
3. Quetglas EG, Perea JRA, de Rada BSD, et al. Farmacología de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 277–288.
4. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358: 1975–1982.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Linezolid. [Monografía en Internet]. [Acceso en febrero de 2013] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72633&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
6. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology.[Página principal en Internet].Oslo:Norwegian Institute of Public Health;2009 [actualizada en diciembre de 2015; acceso en marzo de 2013]. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
7. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 236–246.
8. Foj Capell L, Soriano Viladomiu À, Brunet Serra M, et al. Determinación de linezolid en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución para la monitorización terapéutica en pacientes. *Revista del Laboratorio Clínico* 2011; 4: 207–213.
9. Guerrero L, Sarasa M, López Y, et al. Determinación de linezolid en fluidos biológicos mediante cromatografía líquida de alta eficacia. *Farmacia Hospitalaria* 2010; 34: 27–31.
10. Swoboda S, Ober M, Anagnostakos K, et al. A simple isocratic HPLC assay to determine linezolid concentrations in different biomatrices for in vivo and in vitro studies. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1019–1022.
11. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: ii17-ii25.

12. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4605–4610.
13. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1129–1140.
14. Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, et al. Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review. *Clin Pharmacokinetic* 2010; 49: 439–447.
15. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 179–81.
16. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 53–66.
17. Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 3–12.
18. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011; 139: 1148–1155.
19. Fu J, Ye X, Chen C, et al. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS ONE* 2013; 8: e58240.
20. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen ED, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1802–1808.
21. Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 407–421.
22. U.S. Food and Drug Administration. Ficha técnica de Linezolid. [Monografía en Internet]. [Acceso en mayo 2016] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021130s030,021131s029,021132s034lbl.pdf
23. Torres A, José Barberán, Miquel Falguera, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad - Editorial Elsevier. *Med Clin*; 140: 223.e1:223.e19.
24. Kasper DL, Braunwald DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Manual de Medicina*. 16ª edición. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005.

25. Mensa J, Gatell JM, García JE, Letang E, López E, editores. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 18ª edición. Barcelona: Antares; 2009.
26. Bembibre L, Lamelo F. [Página principal en internet]. Madrid: Agencia Lain Entralgo; c2012 [actualizada en marzo de 2012, acceso en febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/neumonia-adquirida-comunidad-nac/>
27. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: S27–S72.
28. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. *Am Fam Physician* 2011; 83: 1299–1306.
29. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–346.
30. Niederman M, Luna C. Community-Acquired Pneumonia Guidelines: A Global Perspective. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 33: 298–310.
31. British Thoracic Society. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56: iv1-iv64.
32. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: E1-59.
33. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 272–89.
34. Menéndez R, Torres A, Aspa J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Archivos de Bronconeumología* 2010; 46: 543–558.
35. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 64: 401–406.
36. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias gram positivas. *Med Clin (Barc)* 2010; 135 Suppl 3: 10–15.
37. Mandell GL, Bennett JG, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 7ª edición. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Community Management of Lower Respiratory Tract Infection in Adults. [actualizada en junio de 2012, acceso en febrero de 2013] Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign59.pdf>

39. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1730-1754.
40. Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, et al. Cobertura antibiótica empírica contra patógenos atípicos para la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados.[Página principal en internet]. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. [actualizada en noviembre de 2007, acceso en febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com>. [Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.].
41. Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. [Página principal en internet]. [actualizada en noviembre de 2007, acceso en febrero de 2013]. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%206417228&DocumentID=CD004418> .
42. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Archivos de Bronconeumología* 2011; 47: 510–520.
43. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5–34.
44. Comisión de infecciones hospitalarias, profilaxis y política antibiótica del hospital central de la defensa "Gómez Ulla". Indicadores Microbiológicos de Calidad. Informe referente al año 2011. *Acta 1/2012*
45. Jordá R, Torres A, Ariza F.J, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:471-85.
46. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
47. Niederman MS. Treatment options for nosocomial pneumonia due to MRSA. *J Infect* 2009; 59 Suppl 1: S25-31.
48. Niederman MS. Reexamining quinolone use in the intensive care unit: Use them right or lose the fight against resistant bacteria*. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 443–444.
49. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 283–289.

50. Torres A. Antibiotic Treatment Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital- and Ventilator-acquired Pneumonia: A Step Forward but the Battle Continues. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 630–632.
51. Mensa J, Barberán J, Llinares P, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Revista Española de Quimioterapia* 2008; 21: 234–258.
52. García JA, Mensa J, Picazo de la Garza JJ, et al. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 378–394.
53. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373–1406.
54. Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KMF, et al. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004; 188: 760–766.
55. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005; 189: 425–428.
56. Lozano A. Informe de evaluación de Linezolid para la comisión de farmacia y terapéutica del hospital de cabueñes [Página principal en internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: grupo GENESIS; 2008. [acceso en septiembre de 2013]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Linezolid_HCAB_1008.pdf
57. Organización mundial de la salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos (RAM). [Página principal en internet]. WHO; 2012. [acceso en octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
58. Long KS, Vester B. Resistance to Linezolid Caused by Modifications at Its Binding Site on the Ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 603–612.
59. Rodríguez FF, Nogales N, Vera A, et al. Linezolid, *Staphylococcus coagulans*-negativa y el problema de las resistencias. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 553–554.
60. Ruiz de Gopegui E, Iuliana C, Díaz P, et al. Diseminación nosocomial de *Staphylococcus hominis* resistente al linezolid en dos hospitales de Mallorca. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 339–344.
61. An D, Lee MY, Jeong TD, et al. Co-emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* in a patient with methicillin-resistant *S. aureus* pneumonic sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 232–233.
62. Rodríguez L, Castellanos JJ, Gálvez J. *Staphylococcus epidermidis* resistente a linezolid en paciente portador de prótesis de rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2012; 56: 51–53.

63. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 516–521.
64. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, et al. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 4–11.
65. Mulanovich VE, Huband MD, McCurdy SP, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2001–2004.
66. Comisión de Infecciones hospitalarias, profilaxis y política antibiótica del hospital central de la defensa ‘Gómez Ulla’. Protocolo de actuación para la vigilancia de los pacientes infectados/colonizados por SARM.
67. Comité europeo de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (EUCAST). Tabla de puntos de corte v. 2.0 120221. [Página principal en internet] 2012. [actualizada en abril de 2013, acceso en diciembre de 2015] Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_2.0_120221.xls
68. Morales JA, Grau S, Jiménez J, et al. Linezolid: idoneidad de prescripción y afectación de la función renal y hematológica. *Ars Pharm* 2006; 47: 363–374.
69. Rodríguez O, Alvarez F, Oltra R, et al. Use of linezolid in critically ill patients admitted to Intensive Care Units. *Revista Española de Quimioterapia* 2009; 22: 68–75.
70. Rivas R, Barrera M, González L, et al. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. *Farmacia Hospitalaria* 2011; 35: 322–325.
71. Santos del Prado R, Esteban M, Gallardo J, et al. Estudio de utilización de linezolid en un hospital general. Poster presentado en el 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 22-25 Septiembre 2009, Zaragoza.
72. Henares V, Cáliz B, Ruano R, et al. Revisión del uso de linezolid en pacientes hematológicos. Poster presentado en el 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 22-25 Septiembre 2009, Zaragoza.
73. Fuentes de Frutos MJ, Gómez AM, Lacasa M. Evaluación de utilización de linezolid en un hospital privado. Poster presentado en el 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 19-22 Octubre 2010, Madrid.
74. Poquet JE, Valdivia S, Sánchez R, et al. Evaluación del uso de linezolid y costes asociados en un hospital de segundo nivel. Poster presentado en el 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 18-21 Octubre 2011, Santiago de Compostela.
75. Sempere P, Castellano P, Cachafeiro AI, et al. Análisis y Evolución del perfil de uso de linezolid en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de tercer

- nivel. Poster presentado en el 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2-5 Octubre 2012, Bilbao.
76. Ziglam HM, Elliott I, Wilson V, et al. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 423–426.
 77. McNicholas S, Barber A, Corbett-Feeney G, et al. Linezolid audit: similarities and contrasts with published experience. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1008–1009.
 78. Herrera J. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Madrid: Elsevier editores; 2003.
 79. Calvo MV, García MJ, Martínez J, et al. *Farmacocinética Clínica*. En: Bonal J, Dominguez-Gil A, Cinta M, Napal V, Valverde E, editores. Farmacia Hospitalaria. Tomo I. España: SCM, S.L. (Doyma); 2002.p. 625-665.
 80. Peraire C, Colom H. XI Curso de Estudios de Farmacocinética Poblacional. Facultad de Farmacia Universidad de Barcelona. 29-31 Mayo 2013. Barcelona.
 81. Gibaldi M, Perrier D. *Farmacocinética*. Barcelona: Reverte, S.A editores, 1982.
 82. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. [Monografía en Internet]. 1999 [acceso en septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072137.pdf>
 83. Steimer JL, Vozeh S, Racine-Poon A, et al. The Population Approach: Rationale, Methods, and Applications in Clinical Pharmacology and Drug Development. En: Welling P, Balant L, editores. *Pharmacokinetics of Drugs*. Hong Kong: Springer Berlin Heidelberg; 1994.p. 405–451.
 84. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1977; 5: 445–479.
 85. Kelman AW, Whiting B, Bryson SM. Parameter optimisation in clinical pharmacokinetics. *Computer Programs in Biomedicine* 1982; 14: 239–248.
 86. Bonate PL. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. 2ª ed. New York: Springer Science & Business Media; 2011.
 87. Rodríguez J. Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia. I. Conceptos generales. *Scienc Pharm* 1996; 6: 96–106.
 88. Jiménez V, Casabó VG., Sancho V. *Manual de Procedimientos para Farmacocinética Clínica*. Valencia: Fundación para el desarrollo clínico de la farmacia (AFAHPE); 1997.

89. Jelliffe, R, Schumitzky, A, Guilder, MV. Population pharmacokinetic/pharmacodynamics modelling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 354–365.
90. Doménech J, A, Martínez J, Plá JM. *Biofarmacia y Farmacocinética Volumen I: Farmacocinética*. Madrid: Síntesis; 1997.
91. Protección de datos de carácter personal. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº 298, (14/12/1999).
92. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e132–e173.
93. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: E1-59.
94. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2011; 38: 1250–1251.
95. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56: e1–e25.
96. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18–e55.
97. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285–292.
98. Asociación europea de urología. Guía Clínica sobre las infecciones urológicas. [Monografía en internet] Asociación española de urología, 2010[actualizada en abril de 2010, acceso en abril de 2016] Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/17->
99. Subcomisión de Infección, Profilaxis y Política Antibiótica del Hospital Central de la Defensa ‘Gómez Ulla’. Manual de Profilaxis Antibiótica en Cirugía. 4ª ed. Madrid: Ministerio de Defensa; 2011.
100. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Therapy* 1977; 21:247-254.
101. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Therapy* 1981; 30:239-245.
102. Capellà D, Avila P, Cabeza L, et al. Cuatro años de experiencia en Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 93–96.

103. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Base de datos en Internet]. España: Ministerio de Sanidad. [acceso en septiembre de 2014] Disponible en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm#NSR_A_medHUM
104. Comité para los medicamentos de uso humano de la AEM. Guía para la comunicación de resultados en los análisis de farmacocinética poblacional. [Monografía en Internet] Londres: Agencia Europea del Medicamento; 2008 [acceso en febrero de 2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf
105. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 165–175.
106. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *The AAPS Journal* 2009; 11: 558–69.
107. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503–512.
108. Efron B. Bootstrap Methods: another look at the Jackknife. *The Annals of Statistics* 1979; 7: 1–26.
109. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *The AAP Journal* 2011; 13: 143–151.
110. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. [Monografía en Internet]. 2001 [acceso en septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>
111. International Conference on Harmonisation (ICH) Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Text on validation of analytical procedures. [Monografía en Internet] 1994 [acceso en septiembre de 2014] Disponible en: <http://members3.jcom.home.ne.jp/yrq01133/ctd/quality/q2a/q2astep4.pdf>
112. Lang JR, Bolton S. A comprehensive method validation strategy for bioanalytical applications in the pharmaceutical industry--1. Experimental considerations. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9: 357–361.
113. Laboratorio Roche. *Manual de Uso Cobas Integra 400*. España: Roche Diagnostics S.L; 1999.
114. Directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Orden SAS/3470/2009 de 16 de Diciembre. Boletín Oficial de Estado, nº 310, (25/12/2009).

115. Mañes M, Labrador N, Arias MA, et al. Incidencia de nefrotoxicidad en pacientes monitorizados en tratamiento con vancomicina. *Rev OFIL* 2015; 25: 209–2015.
116. Grupo de Estudio de Investigación en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica y Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farmacia Hospitalaria* 2008; 32: 113–123.
117. Llinares P, Barberán J, Montejo M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 1–84.
118. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2012; 30: 22–e1.
119. Afshar N, Tabas J, Afshar K, et al. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009; 4: 112–123.
120. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, et al. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181–184.
121. van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 241–249.
122. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, et al. Cost-Effectiveness of Blood Cultures for Adult Patients with Cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1483–1488.
123. Howe PM, Eduardo Fajardo J, Orcutt MA. Etiologic diagnosis of cellulitis: comparison of aspirates obtained from the leading edge and the point of maximal inflammation. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 685–686.
124. Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1907–1912.
125. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful Treatment of Vertebral Osteomyelitis with Linezolid in a Patient Receiving Hemodialysis and with Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant *Enterococcus Bacteremias*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 208–209.
126. Michele T, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid Treatment for Osteomyelitis Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1412–1414.
127. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004; 32: 8–14.

128. Harwood PJ, Giannoudis PV. The safety and efficacy of linezolid in orthopaedic practice for the treatment of infection due to antibiotic-resistant organisms. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 405–414.
129. Rao N, Ziran BH, Hall RA, et al. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 67–71.
130. Aneziokoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, et al. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother* 2005; 17: 643–650.
131. Senneville E, Legout L, Valette M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006; 28: 1155–1163.
132. Pasticci MB, Altissimi M, Azzarà A, et al. Treatment of post-traumatic hand *Staphylococcus aureus* osteomyelitis with oral linezolid. *J Chemother* 2006; 18: 425–429.
133. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, et al. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 233–239.
134. Vercillo M, Patzakis MJ, Holtom P, et al. Linezolid in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 461: 40–43.
135. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 173–179.
136. Jahoda D, Nyc O, Pokorný D, et al. Treatment of orthopedic infections caused by resistant staphylococci. *Folia Microbiol (Praha)* 2007; 52: 281–285.
137. Lu P-L, Wang J-T, Chen C-J, et al. Compassionate use of linezolid for adult Taiwanese patients with bone and joint infections. *Chemotherapy* 2010; 56: 429–435.
138. Berenguer N, Ferrández O, Barbosa F, et al. Long-term treatment with linezolid in a patient with osteomyelitis undergoing hemodialysis. *J Chemother* 2012; 24: 226–228.
139. TL Holland, C Arnold, VG Jr Fowler. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 208–22.
140. Sousa D, Llinares P, Meijide H, et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of neurosurgical infections. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24: 42–47.
141. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 757–764.

142. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14: 357–362.
143. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 222–225.
144. Sipahi OR, Çağırır I, Yurtseven T, et al. A case of cerebral abscess due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* which is treated with linezolid + rifampin combination. [abstract]. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 651–655.
145. Krzysztofiak A, Bozzola E, Lancella L, et al. Linezolid therapy of brain abscess. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1063–1064.
146. Saito N, Aoki K, Sakurai T, et al. Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010; 50: 515–517.
147. Bruns AS, Sood N. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Epidural Abscess With Bacteremia and Multiple Lung Abscesses: Case Report. *Am J Crit Care* 2009; 18: 86–88.
148. Levora J, Teplan V, Viklický O. Enterococcus faecium as a cause of pulmonary abscesses in kidney transplant recipient. *Transpl Int* 2007; 20: 297–298.
149. Fang X-Q, Liu Y-N. Enterococcus faecium lung abscess: one case report and literature review. [abstract]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2010; 33: 99–103.
150. Descourrouez JL, Jorgenson MR, Wergin JE, et al. Fosfomycin Synergy In Vitro with Amoxicillin, Daptomycin, and Linezolid against Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium from Renal Transplant Patients with Infected Urinary Stents. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1518–1520.
151. Onda H, Wagenlehner FM, Lehn N, et al. In vitro activity of linezolid against Gram-positive uropathogens of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 263–266.
152. Palanca M, Gutiérrez J, Sorlózano A, et al. Linezolid e infección del tracto urinario. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 120–121.
153. Wagenlehner FME, Naber KG. New drugs for Gram-positive uropathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 Suppl 1: S39-43.
154. Su M-S, Lin M-H, Zhao Q-H, et al. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 2012; 125: 1772–1776.
155. Zhang Y, Gao S-L, Zhang S-Y, et al. Six cases of severe acute pancreatitis complicated with vancomycin-resistant enterococcus enteritis. *Shock* 2014; 42: 400–406.

156. Kaur S, Harjai K, Chhibber S. Local delivery of linezolid from poly-D,L-lactide (PDLLA)-linezolid-coated orthopaedic implants to prevent MRSA mediated post-arthroplasty infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 387–392.
157. Kaur S, Harjai K, Chhibber S. Bacteriophage mediated killing of *Staphylococcus aureus* in vitro on orthopaedic K wires in presence of linezolid prevents implant colonization. *PLoS ONE* 2014; 9: e90411.
158. Gimeno M, Pinczowski P, Vázquez FJ, et al. Porous orthopedic steel implant as an antibiotic eluting device: prevention of post-surgical infection on an ovine model. *Int J Pharm* 2013; 452: 166–172.
159. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs* 2006; 66: 1089–1105.
160. Zywił MG, Johnson AJ, Stroh DA, et al. Prophylactic oral antibiotics reduce reinfection rates following two-stage revision total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2011; 35: 37–42.
161. Kaye KS, Devine ST, Ford KD, et al. Surgical site infection prophylaxis strategies for cardiothoracic surgery: a decision-analytic model. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 948–955.
162. Bouza E, Granda MJP, Hortal J, et al. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1547–1555.
163. Fennell JP, O'Donohoe M, Cormican M, et al. Linezolid lock prophylaxis of central venous catheter infection. *J Med Microbiol* 2008; 57: 534–535.
164. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3971–3976.
165. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 721–727.
166. Bogomolova NS, Oreshkina TD, Bolshakov LV. Problems of prophylaxis and treatment of infectious complications in reconstructive surgery. [abstract] *Antibiot Khimioter* 2005; 50: 11–17.
167. Jaksic B, Martinelli G, Oteyza JP, et al. Efficacy and Safety of Linezolid Compared with Vancomycin in a Randomized, Double-Blind Study of Febrile Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 597–607.
168. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003; 14: 795–801.
169. Esposito S, Bassetti M, Borre' S, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on

behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother* 2011; 23: 251–262.

170. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa/Medicamentos de uso humano/Seguridad: 2007/07. Linezolid (Zyvoxid®): restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. [Página principal en Internet]. España: Ministerio Sanidad, servicios sociales e igualdad; 2007. [actualizada en abril de 2007, acceso en junio de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-07_linezolid.htm
171. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 203–212.
172. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 382–387.
173. Chen C, Guo D-H, Cao X, et al. Risk Factors for Thrombocytopenia in Adult Chinese Patients Receiving Linezolid Therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012; 73: 195–206.
174. Gudíol F, Aguado JM, Pascual Á, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2009; 27: 105–115.
175. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 923–929.
176. Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1361–1369.
177. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621–629.
178. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, et al. Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408–3413.
179. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402–412.

180. Dennis LS, Daniel H, Harry L, et al. Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481–1490.
181. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 720–728.
182. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980–992.
183. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 335–344.
184. Lipsky BA, Itani K, Norden C, et al. Treating Foot Infections in Diabetic Patients: A Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/Amoxicillin-Clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 17–24.
185. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 345–355.
186. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260–2266.
187. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005; 189: 425–428.
188. Jaksic B, Martinelli G, Oteyza JP, et al. Efficacy and Safety of Linezolid Compared with Vancomycin in a Randomized, Double-Blind Study of Febrile Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 597–607.
189. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134: 1200–1207.
190. Lin D-F, Zhang Y-Y, Wu J-F, et al. Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 241–249.
191. Itani KMF, Dryden MS, Bhattacharyya H, et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010; 199: 804–816.

192. Dambrava PG, Torres A, Vallès X, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *European Respiratory Journal* 2008; 32: 892–901.
193. Adler N, Weber H, Gunadasa I, et al. Adherence to Therapeutic Guidelines for Patients with Community-Acquired Pneumonia in Australian Hospitals. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2014; 8: 17–20.
194. Cattaneo D, Baldelli S, Conti F, et al. Determination of linezolid in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 520–524.
195. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, et al. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1239–1246.
196. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patients Treated in a Compassionate-Use Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 548–553.
197. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: iv7-iv15.
198. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 447–467.
199. Nguyen TT, Massias L, Defrance G, et al. Population pharmacokinetic of linezolid in inpatients. Poster presentado en el 19º *Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe*. 8-11 Junio 2010, Berlin.
200. Abe S, Chiba K, Cirincione B, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: application to lower body weight and elderly patients. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1071–1078.
201. McGee B, Dietze R, Hadad DJ, et al. Population Pharmacokinetics of Linezolid in Adults with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3981–3984.
202. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1867–1873.
203. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1144–1149.
204. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 967–973.

-
205. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2334–2343.
 206. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 148–154.
 207. Susanto M, Benet LZ. Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharm Res* 2002; 19: 457–462.

Anexos

11. ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTO DE SOLICITUD DE ANTIMICROBIANOS DE USO
RESTRINGIDO DEL HCDGU.

SOLICITUD DE ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRINGIDO

<p><i>(Pegar la etiqueta identificativa del paciente o rellenar los datos)</i></p> <p>Paciente:.....</p> <p>NHC:Cama: Servicio:.....</p>	<p>Facultativo</p> <p>Fecha: Firma</p>
--	--

Dosis:	mg Posología:	Vía de administración:	Fecha de inicio del tratamiento:
--------	---------------	------------------------	----------------------------------

<p style="text-align: center;">LINEZOLID</p> <p>(No cubre G-; ante sospecha de coinfección por G-, debe asociarse tratamiento adecuado frente a estos patógenos, por ejemplo quinolonas o cefalosporina de 3ª generación)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Neumonía con alta sospecha o confirmación microbiológica de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina (SARM) <input type="checkbox"/> Infección complicada de piel y tejidos blandos con alta sospecha de SARM <input type="checkbox"/> Neumonía o infección complicada de piel y tejidos blandos producidas por G+ en caso de alergia/intolerancia/toxicidad/fracaso o resistencia a β lactámicos (con confirmación microbiológica en infección complicada de piel y tejidos blandos) <input type="checkbox"/> Otra indicación adecuadamente justificada <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--	--

ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/FAMILIAR

Título: Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad

Investigador principal: Pilar Prats Oliván

Dirección: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”. Glorieta del Ejército s/n. CP:28047. Madrid

Teléfono de contacto: 914222225

Introducción:

Se le invita a participar en un estudio de investigación. Antes de que decida si participa, es importante que comprenda por qué se está llevando a cabo este estudio y qué implicaciones tendrá su participación en el mismo. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer con calma y detenidamente la presente información. Coméntela, si lo desea, con sus familiares, amigos, parientes, médico. Si algo no le ha quedado claro o desea más información consulte con el investigador principal del estudio, cuya dirección y teléfono de contacto figura en el encabezado de esta hoja. Tómese el tiempo que necesite para decidir si desea o no participar en el estudio.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Esta investigación pretende describir la utilización en el hospital de uno de los medicamentos que usted está recibiendo: Zyvoxid® (cuyo principio activo es el linezolid), así como obtener más información acerca de los procesos que le suceden al fármaco dentro de su organismo (su absorción, distribución y eliminación). Para ello, será necesaria la obtención de tres o cuatro muestras de sangre en el transcurso de su tratamiento, con el fin de poder determinar la cantidad de fármaco presente en su organismo.

Tenga en cuenta que el Zyvoxid® es un tratamiento seguro y eficaz, solamente queremos obtener más información acerca de su utilización, y ampliar nuestros conocimientos acerca de su absorción, distribución y eliminación en diferentes personas como usted.

Su participación en el estudio no modificará en forma alguna su tratamiento.

En el estudio está previsto que participen más personas tratadas con este fármaco como usted, y se llevará a cabo en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla”

¿Debo participar?

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria. Es usted quien debe decidir si quiere o no participar en el estudio. Su decisión no afectará a su relación con su médico ni a su atención médica actual o futura.

Si decide participar, se le entregará esta hoja de información para que la guarde y se le pedirá que firme un consentimiento, del que también se le dará una copia.

Si decide participar, es libre de retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Retirarse del estudio no afectará a la atención médica que reciba, y esta decisión no implicará ninguna diferencia con respecto a la calidad de la asistencia sanitaria que usted fuera a recibir.

¿Cuáles pueden ser los riesgos de la participación en el estudio?

Su participación en este estudio no va a suponer ningún cambio en la medicación que está recibiendo, ni ninguna prueba exploratoria o diagnóstica adicional.

Se le tomarán tres o cuatro muestras de sangre a lo largo del periodo de tratamiento con Zyvoxid®, con las posibles molestias derivadas de ello. También se recogería una muestra de sangre en caso de que se presentara un efecto no deseado grave, que se sospechara que pudiera estar causado por el fármaco en cuestión. En caso de que usted reciba el medicamento por vía intravenosa, no será necesario realizar ningún pinchazo adicional para extraer las muestras de sangre, pues se podrán extraer por el mismo lugar por el que se le inyecta el fármaco, aunque podría notar cierto dolor en el momento de la extracción. Si usted toma el fármaco por vía oral, será necesario realizar un pequeño pinchazo para la extracción de las muestras, de forma similar a cuando se le realiza un análisis de sangre, lo que podría causarle un cierto dolor en el lugar de la extracción, y cabría la posibilidad de que se produjera un hematoma superficial, que desaparecería al cabo de unos días.

¿Cuáles son los posibles beneficios de mi participación?

Es posible que usted no se beneficie personalmente de la participación en este estudio. Sin embargo, servirá para obtener información nueva que puede mejorar el tratamiento de otros pacientes con una enfermedad similar a la suya.

Confidencialidad

Si usted decide participar, algunas partes de su historial médico y los datos del estudio podrán ser revisados por el investigador del estudio, o por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, se le informa y usted otorga su consentimiento expreso para que los datos personales que figuren en su historia clínica, así como los que proporcione como consecuencia de su participación en el estudio, se incorporarán a un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del Centro donde se haya desarrollado el estudio. Asimismo usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal de este estudio. Los datos recogidos para el estudio no contendrán ninguno de los siguientes datos: nombre, apellidos, iniciales, domicilio, teléfono, fax, dirección de e-mail, documento de identidad o pasaporte, tarjeta de residencia, número de seguridad social, fotografía reconocible del paciente, fecha completa de nacimiento o número de historia clínica.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, procediéndose a su disociación, de manera que sólo el investigador principal del estudio podrá relacionar dichos datos con usted y su historia clínica.

El acceso a su información personal quedará restringido al investigador principal del estudio y a al Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

En caso de que tenga duda sobre los aspectos de privacidad de este estudio, deberá consultarlo con el investigador principal del estudio, cuyos datos figuran en el encabezado de esta hoja.

Muestras de sangre

Durante el estudio, las muestras de sangre obtenidas para el mismo, y los resultados relacionados, se recogerán, procesarán y notificarán según sea necesario para los fines de este estudio, y de conformidad con la ley española 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Estas muestras no se utilizarán para otros fines distintos a los indicados en este estudio. Todas las muestras que permitan identificarle se tratarán de manera tal que se garantice la máxima protección de la confidencialidad del paciente, y serán procesadas por el investigador principal del estudio, en el Servicio de Farmacia del HCDGU.

¿Quién ha revisado este estudio?

El estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Inspección General de Sanidad. Este comité está formado por un grupo independiente de personas que se encarga de revisar toda la investigación, y de proteger su seguridad, sus derechos, su bienestar y su dignidad.

Persona de contacto para más información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con el investigador principal del estudio.

Se le entregará una copia de esta hoja de información y del consentimiento.

Gracias por leer esta hoja de información.

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título: Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, eficacia microbiológica y seguridad

Yo,.....

(nombre y apellidos del PARTICIPANTE en el ensayo)

He leído la información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio verbalmente y por escrito

He dispuesto de tiempo suficiente para decidir mi participación en el estudio

He hablado con:

(nombre del INVESTIGADOR)

Comprendo la información que se me ha facilitado

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos como paciente.

Y AUTORIZO a que mis datos clínicos obtenidos en el transcurso de este estudio:

-Sean registrados

-Sean analizados por el investigador principal y presentados a las autoridades competentes para su verificación, siempre y cuando se asegure su anonimato.

Se me ha garantizado que se respetará el principio de protección de datos personales según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999.

Tras lo cual, DECLARO estar de acuerdo con participar en el estudio, haber recibido una copia de la Hoja de Información al paciente, y que se me entregará tras mi firma una copia de esta declaración de Consentimiento Informado.

Fecha y firma del PARTICIPANTE en el estudio

Fecha y Firma de Investigador principal

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL FAMILIAR

Título: Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, eficacia microbiológica y seguridad

Yo,.....

(nombre y apellidos del FAMILIAR DEL PARTICIPANTE en el estudio)

.....*(relación familiar o grado de parentesco con el participante en el ensayo) de(nombre del PARTICIPANTE en el estudio)*

He leído la información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio verbalmente y por escrito

He dispuesto de tiempo suficiente para decidir la participación de mi *(indicar relación familiar o parentesco)* en el estudio

He hablado con:

(nombre del INVESTIGADOR)

Comprendo la información que se me ha facilitado

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que mi *(indicar relación familiar)* puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos como paciente.

Y AUTORIZO a que los datos clínicos obtenidos en el transcurso de este estudio:

-Sean registrados

-Sean analizados por el investigador principal y presentados a las autoridades competentes para su verificación, siempre y cuando se asegure su anonimato.

Se me ha garantizado que se respetará el principio de protección de datos personales según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999.

Tras lo cual, DECLARO estar de acuerdo con que mi familiar participe en el estudio, haber recibido una copia de la Hoja de Información al paciente, y que se me entregará tras mi firma una copia de esta declaración de Consentimiento Informado.

Fecha y firma del FAMILIAR DEL PARTICIPANTE en el estudio

Fecha y Firma de Investigador principal

ANEXO 5. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

-Código del paciente:

-Fecha de nacimiento:

-Sexo: Varón ☐ Mujer ☐

-Servicio clínico en el que se inicia tratamiento con linezolid:

-Fecha de ingreso:

-Motivo de ingreso:

-Fecha de alta:

-Motivo de alta:

-Otros servicios clínicos posteriores:

-Fecha de ingreso:

-Fecha de alta:

-Diagnóstico para la indicación de linezolid:

Diagnóstico	Certeza	Sospecha	Fecha de diagnóstico
Neumonía nosocomial			
Neumonía adquirida en la comunidad			
Infección de piel y tejidos blandos			
Otros diagnósticos (indicar cuál)			
Otra justificación			

-Motivo de solicitud de linezolid (Protocolo de antibióticos de uso restringido):

-Neumonía con alta sospecha o confirmación microbiológica de *S.aureus* resistente a meticilina (SARM) ☐

-Infección complicada de piel y tejidos blandos con alta sospecha de SARM ☐

- Neumonía o infección complicada de piel y tejidos blandos producidas por G+ en caso de alergia/intolerancia/toxicidad/fracaso o resistencia a β lactámicos (con confirmación microbiológica en infección complicada de piel y tejidos blandos) ☐

-Otra indicación adecuadamente justificada ☐

-Alergias a medicamentos

-Tratamiento habitual del paciente:

Medicamentos	Dosis	Posología	Vía de administración

-Factores de riesgo para la infección por SARM:

Antibioticoterapia en los tres meses previos	
EPOC	
Enfermedad renal crónica	
Episodio de gripe en el mes previo	
Corticoterapia en el mes previo	
Alcoholismo	
Diabetes	
Drogas de abuso por vía parenteral (UDAVP)	

EPOC=Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

-Petición de pruebas microbiológicas:

Pruebas microbiológicas	Fecha de petición	Resultado	Microorganismo aislado

-Antibiograma:

Antibiótico	Microorganismo
	Sensible o Resistente (CMI)

-Coinfección por microorganismos gramnegativos:

Certeza ☐ Sospecha ☐ Ausencia ☐

-Se realiza desescalada del tratamiento en función de los resultados de las pruebas microbiológicas y del antibiograma:

Sí ☐ No ☐

-Tratamiento actual del paciente:

Medicamentos	Dosis	Posología	Vía de administración	Fecha de inicio	Fecha de fin	Motivo de suspensión

-Antibioticoterapia previa

Antibióticos	Dosis	Posología	Vía de administración	Fecha de inicio	Fecha de fin	Motivo de suspensión

-Contraindicaciones para el uso de linezolid:

	Si	No
Hipersensibilidad al linezolid o a alguno de sus excipientes		
Tratamiento con IMAO A ó B		

IMAO=Inhibidores de la monoamino-oxidasa

-Tratamiento antibiótico al alta:

-Tratamiento antibiótico en caso de fracaso, intolerancia o RAM que obliga a suspender linezolid:

-Tipo de tratamiento I:

Empírico ☐ Dirigido ☐

-Tipo de tratamiento II:

Inicial ☐ De rescate ☐

-Pruebas complementarias realizadas durante el tratamiento:

Prueba	Fecha de petición				
Control hematológico					
Monitorización de la función visual					
TAC torax					
Radiografía de torax					
Antígeno Pneumococo en orina					

TAC=Tomografía axial computarizada

-Bioquímica General

Prueba	Valor							Min	Max
Glucosa (mg/dl)								76	110
Creatinina (mg/dl)								0,5	1,4
Urea									
GOT (U/l)								5	40
GPT (U/l)								5	43
Bilirrubina total (mg/dl)								0.1	1

GOT=Alanina aminotransferasa

GPT=Aspartato aminotransferasa

Prueba	Valor							Min	Max
Fosfatasa alcalina (U/l)								35	130
LDH (U/l)								200	480
Proteínas totales (g/dl)								6	8
Albúmina (g/dl)								3	5,5
Calcio (mg/dl)								8	10,4
Fósforo (mg/dl)								2,7	4,5
Sodio (meq/l)								135	145
Potasio (meq/l)								3,5	5
Cloruros									
Bicarbonato									
FECHA									

-Bioquímica/serie blanca

Prueba	Valor							Min	Max
Leucocitos (U/ μ L)								4	10
Neutrofilos (%)								40	80
Neutrofilos (U/ μ L)								2	7
Linfocitos (%)								15	48
Linfocitos (U/ μ L)								0,6	3,4
Monocitos (%)								0,1	12
Monocitos (U/ μ L)								0	0,9
Eosinofilos (%)								0	7
Eosinofilos (U/ μ L)								0	0,7
Basofilos (%)								0	3
Basofilos (U/ μ L)								0	0,2
Fecha									

-Bioquímica/serie roja

Prueba	Valor							Min	Max
Hematíes (U/l)								3,6	5,4
Hemoglobina (g/dl)								11,5	16
Hematocrito (%)								36	48
Fecha									

-Bioquímica/serie plaquetar

Prueba	Valor							Min	Max
Plaquetas (10e³/mm³)									
Fecha									

-Reacciones adversas al fármaco (RAM) durante el tratamiento con linezolid:

Neutrofilia	Eosinofilia	Disminución de la hemoglobina	Hematocrito	Aumento del recuento de plaquetas	Disminución del recuento de plaquetas
Aumento del recuento de leucocitos	Disminución del recuento de leucocitos	Aumento del recuento de reticulocitos	Neutropenia	Trombocitopenia	Pancitopenia

Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Nauseas	Vómitos	Colitis pseudomembranosa	Dolor abdominal
Estreñimiento	Sequedad de boca	Dispepsia	Gastritis	Glositis
Heces blandas	Pancreatitis	Estomatitis	Trastornos o cambio de color de la lengua	

-Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles:

Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	Alteraciones en la percepción del sabor	Mareos	Neuropatía óptica	Neuropatía periférica (Hipoestesias, Parestesias)

Síntomas de alteración visual				
Cambios en la agudeza visual	Cambios en la visión de colores	Visión borrosa	Defectos en el campo visual	

-Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos

-Trastornos vasculares: hipertensión ☐ flebitis/tromboflebitis ☐

-Trastornos hepatobiliares: pruebas de función hepática anormales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis	Diaforesis	Prurito	Erupción	Urticaria	Angioedema

-Trastornos renales y urinarios: poliuria

-Trastornos del aparato reproductor y de la mama: trastornos vulvovaginales

-Trastornos psiquiátricos: insomnio

-convulsiones

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Escalofrios	Fatiga	Fiebre	Dolor en la zona de inyección	Aumento de la sed	Dolor localizado

-Exploraciones complementarias:

Aumento de GPT	Aumento de GOT	Aumento de LDH	Aumento de fosfatasa alcalina	Aumento de CK
Aumento de lipasa	Aumento de amilasa	Aumento de glucemia no basal	Disminución de proteínas totales	Disminución de albúmina

Disminución de sodio	Disminución de calcio	Amento de potasio	Amento de bicarbonato	Amento de cloruros
Disminución de potasio	Disminución de bicarbonato	Disminución de cloruros	Amento de bilirrubina total	Amento de creatinina
Amento de sodio	Amento de calcio	Disminución de glucemia no basal		

GOT=Alanina aminotransferasa

GPT=Aspartato aminotransferasa

LDH=Lactato deshidrogenasa

-RAM moderadas/graves:

-Anafilaxia

-Acidosis láctica

-Síndrome serotoninérgico

-Fecha de inicio de la RAM

-Fecha de fin de la RAM

-Tratamiento para la RAM

-Efecto de retirada del linezolid

-Mejora de la RAM

-No mejora de la RAM

-Efecto de reexposición

-Positiva

-Negativa

-No hay reexposición

-RAM mortal o irreversible

-Reacción previa similar con otra especialidad farmacéutica

-Reacción previa similar con otro fármaco

-Existencia de causas alternativas

-Explicación alternativa más verosímil

-Explicación alternativa igual o menos verosímil

-No hay información para establecerla

-Hay información suficiente para descartarla

-Peso (kg)

-Talla (cm)

-Parámetros de función renal: Creatinina sérica (mg/dl) Urea

Parámetros de función hepática				Fecha
GPT	GOT	Bilirrubina	Tiempo de protrombina	

GOT=Alanina aminotransferasa

GPT=Aspartato aminotransferasa

-Constantes vitales:

TA									
T^a									
Sat.O₂									
FC									
Fecha									

TA=Tension arterial

FC=Frecuencia cardíaca

Sat.O₂=Saturación de oxígeno (%)

-Evolutivo del paciente:

**ANEXO 6. CONCENTRACIONES EXPERIMENTALES DE LINEZOLID
OBTENIDAS PARA CADA UNO DE LOS PACIENTES EN LOS
DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.**

Código paciente	Fecha de extracción	Hora de administración (h)	Hora de extracción (hh:min)	Concentración (µg/mL)
5	20/01/2012	12	13:15	13,25
5	20/01/2012	12	18:00	5,73
5	20/01/2012	12	23:55	1,7
8	24/01/2012	12	13:15	2,55
8	24/01/2012	12	18:00	0,43
8	24/01/2012	12	23:55	0,15
9	27/01/2012	9	9:10	9,9
9	27/01/2012	9	15:00	7,75
9	27/01/2012	9	20:55	6
10	06/02/2012	9	9:50	15,61
10	06/02/2012	9	14:45	9,6
10	06/02/2012	9	20:55	4,16
13	08/02/2012	23	23:45	9,31
13	09/02/2012	23	6:00	1,56
13	09/02/2012	23	11:00	0,3
14	12/02/2012	12	11:55	1,82
14	12/02/2012	12	18:00	4,2
14	12/02/2012	12	23:55	1,72
18	4/03/2012	9	10:25	6,06
18	4/03/2012	9	16:15	0,34
18	4/03/2012	9	20:55	0,17
19	6/03/2012	9	10:25	9,58
19	6/03/2012	9	16:15	9,1
19	6/03/2012	9	20:55	3,92
20	29/02/2012	18	19:35	12,82
20	29/02/2012	18	24:00	8,1
20	01/03/2012	18	6:00	3,79

Código paciente	Fecha de extracción	Hora de administración (h)	Hora de extracción (hh:min)	Concentración (µg/mL)
23	4/03/2012	9	10:25	11,91
23	04/03/2012	9	15:00	4,67
23	04/03/2012	9	20:55	0,64
29	20/03/2012	7	8:27	49,36
30	14/03/2012	14	16:10	21,05
30	14/03/2012	14	22:00	12,75
30	15/03/2012	14	13:55	7,75
31	23/03/2012	9	11:10	25,01
31	23/03/2012	9	17:00	15,96
31	23/03/2012	9	21:00	12,06
39	12/04/2012	14	16:10	7,14
39	12/04/2012	14	19:00	2,49
39	13/04/2012	14	1:00	0,66
40	18/04/2012	11	12:10	24,74
40	20/04/2012	11	7:30	18,26
40	24/04/2012	11	7:30	17,02
47	10/05/2012	11	12:10	18,93
47	10/05/2012	11	17:00	14,31
47	10/05/2012	11	22:55	9,24
49	14/05/2012	9	10:00	11,3
49	14/05/2012	9	11:00	9,17
49	14/05/2012	9	14:00	6,71
49	14/05/2012	9	21:00	2,57
50	10/05/2012	9	12:00	8
50	10/05/2012	9	14:00	5,87
50	10/05/2012	9	20:00	3,51
51	15/05/2012	6	8:20	0,43
51	15/05/2012	6	12:00	0,22
51	15/05/2012	6	18:00	0,15
54	14/05/2012	9	10:15	24,4
54	14/05/2012	9	11:00	17,37
54	16/05/2012	9	10:15	19,87

Código paciente	Fecha de extracción	Hora de administración (h)	Hora de extracción (hh:min)	Concentración (µg/mL)
59	29/05/2012	9	10:15	19,81
59	29/05/2012	9	11:00	16,88
59	29/05/2012	9	14:00	14,52
59	29/05/2012	9	20:45	8,26
60	24/05/2012	12	13:10	17,8
60	24/05/2012	12	18:00	9,29
60	25/05/2012	24	1:00	19,54
61	29/05/2012	10	11:15	9
61	30/05/2012	10	14:30	1,88
61	31/05/2012	10	21:30	0,46
64	27/05/2012	12	13:15	13,24
64	27/05/2012	12	23:00	1,04
73	12/06/2012	12	13:10	16,53
73	13/06/2012	12	18:00	10,5
73	14/06/2012	12	11:55	5
77	17/06/2012	12	13:10	15,12
77	17/06/2012	12	18:00	11,53
77	17/06/2012	12	22:30	7,29

**ANEXO 7. RESULTADOS DE LAS COVARIABLES OBTENIDAS PARA CADA
UNO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS
FARMACOCINÉTICO**

Código paciente	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	Fecha inicio tratamiento	Hora inicio tratamiento	Creatinina sérica (mg/dl)	Aclaramiento creatinina (mL/min)	Urea (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)
5	V	51	65	170	10/01/2012	12:00	0,94	85,48	21	13	18
8	V	81	70	180	19/01/2012	12:00	1,38	41,57	151	48	50
9	M	81	120	150	23/01/2012	9:00	0,98	85,29	91	30	47
10	V	73	74	165	02/02/2012	21:00	0,9	76,51	36	25	19
13	V	64	70	173	06/02/2012	11:00	2,23	33,13	184	25	16
14	V	71	80	175	10/03/2012	12:00	2,09	36,68	170	26	13
18	V	71	68	165	22/02/2012	9:00	0,66	98,74	33	16	26
19	M	74	60	160	26/02/2012	9:00	0,63	87,30	77	26	12
20	M	82	55	157	26/02/2012	6:00	2,14	17,60	198	22	21
23	M	77	70	155	24/02/2012	9:00	1,6	32,54	85	37	19
29	M	82	80	155	05/03/2012	7:00	4,64	11,81	315	31	41
30	M	81	54	145	09/03/2012	14:00	1,27	29,62	123	98	65
31	V	87	87	157	13/03/2012	9:00	1,15	55,69	81	19	22
39	V	62	100	170	10/04/2012	14:00	3,37	32,15	133	42	41
40	M	87	83	159	10/04/2012	11:00	1,3	39,95	63	22	11
47	M	67	60	155	04/05/2012	1100	0,71	72,83	113	22	16
49	V	82	90	170	04/05/2012	9:00	2,32	31,25	185	28	20
50	M	77	85	155	07/05/2012	9:00	1,05	70,83	68	15	27
51	V	76	80	175	08/05/2012	6:00	0,93	76,46	141	27	47
54	M	87	65	160	08/05/2012	9:00	0,84	48,42	49	33	24
59	V	69	85	185	15/05/2012	9:00	0,85	98,61	43	20	21
60	M	66	115	155	17/05/2012	12:00	1,18	85,14	40	13	12
61	M	67	88	155	18/05/2012	10:00	0,74	102,48	28	13	13
64	V	57	55	150	22/05/2012	12:00	0,65	97,54	45	18	9
73	V	70	55	170	05/06/2012	12:00	1,37	39,03	100	21	65
77	M	80	85	160	10/06/2012	12:00	2,34	30,27	188	15	5

GOT=Alanina aminotransferasa

GPT=Aspartato aminotransferasa

V=Varón M=Mujer